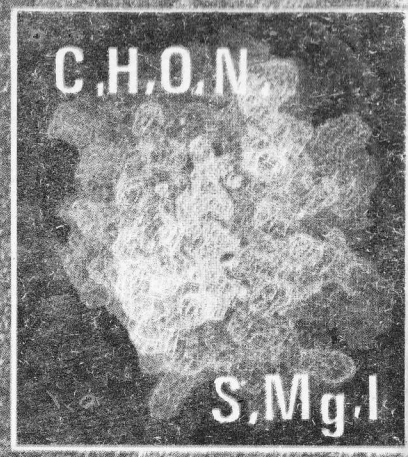
AXENTE SEVER BANCIU
DELIA CIACOI–DIMITRIU



colecția cristal

DESCOPERIRI EPOCALE ÎN BIOCHIMIE

EDITURA ALBATROS

Volumul Descoperiri epocale în biochimie *elaborat de Axente Sever Banciu și Delia Ciacoi-Dimitriu se leagă strîns de alte lucrări scrise de Axente Sever Banciu și editate de Editura Albatros. Ne gîndim la* Din istoria descoperirii elementelor chimice *(1981),* Descoperiri epocale în chimie *(1983) și* Spre chimia modernă *(1987), ultima scrisă împreună cu Alexandru Pop.*

In toate aceste trei volume sînt surprinse nu numai principalele etape în dezvoltarea chimiei moderne, ci și aspecte semnificative din viața marilor descoperitori din domeniile menționate în titlurile lucrărilor.

In lucrarea de față Descoperiri epocale în biochimie, *se găsesc date interesante dintr-o epocă în care descoperirile științifice din domeniul chimiei s-au legat tot mai strîns de cele din domeniul medicinei și biologiei și în care biochimia a început să dezlege tot mai multe din tainele vieții.*

Autorii acestei ultime lucrări prezintă o bună parte din descoperirile epocale din domeniul biochimiei, într-o formă accesibilă, în care cititorul înțelege pas cu pas marile progrese făcute de științele biochimice.

Lucrarea conferă o lectură plăcută atît pentru specialiști, cît și pentru cei mai puțin avizați în biochimie, domeniu de răscruce pentru explicarea fenomenelor vieții. Meritul principal este de a trezi interesul pentru această știință care s-a conturat în decursul ultimelor trei secole, în care au germinat științele contemporane, nu numai biochimia, ci și altele care se ocupă de originea și formele de existență ale vieții. Cartea ne poartă din întunecatul

ev mediu, cu micile dar prețioasele lui sclipiri, pînă la porțile uriașului progres realizat în ultimele aproximativ trei decenii. Lectura ei este stimulatoare atît pentru cei mai mult sau mai puțin inițiați prin preocupările lor în acest domeniu, pe care autorii îl posedă cu patosul ce înconjoară orice creație, pînă la tineri cărora le poate stimula interesul pentru această știință și le poate chiar orienta viitorul.

Prof. dr. doc. PETRU GROZA

INTRODUCERE

Dintre istoriografii științei, unii — puțini — au susținut că chimia era cunoscută de acum cîteva milenii. Considerăm că aceștia au greșit, căci dacă antichitățile caldeeană, egipteană și greacă se pot mîndri cu descoperirile lor din domeniul matematicii, astronomiei și chiar fizicii, descoperiri care au înfrumusețat filozofia și istoria, despre cunoștințe deosebite din chimie, în acea lungă perioadă a istoriei, nu poate fi vorba. Se cunoșteau, desigur, anumite îndeletniciri și unele meșteșuguri — ca, de pildă, olăritul —, care înglobau și unele fenomene chimice, dar fără a se cunoaște cauza și importanța lor științifică. La fel și cu producerea unor mici bucăți de sticlă colorată care se foloseau la înfrumusețat giuvaeruri, dar nu se știa nici de unde proveneau aceste culori.

Erau pe prim plan extragerea și prelucrarea metalelor și desigur că unii meșteșugari, mai cu experiență și cu judecată mai subtilă, au început să cunoască tot mai mult compoziția unor minerale, dar și pe acestea într-o formă destul de imprecisă. Chiar acrirea laptelui, fermentarea mustului și oțetirea vinului, care erau fenomene chimice clare, nu se puteau încă explica științific.

Chimia a făcut primii pași ca ajutor în metalurgie, pentru separarea celor șapte metale cunoscute atunci (aur, argint, cupru, plumb, mercur, zinc și antimoniu) și apoi în obținerea de diferite aliaje din acestea. Chiar medicina lumii antice se baza în primul rînd pe diferite extracte (și ceaiuri) din plante.

Așadar, prima treaptă a progresului chimic trebuie căutată în metalurgie, iar apoi apariția acizilor a lărgit orizonturile chimiei minerale. Apăruseră săruri minerale (sulfați, cloruri, azotați).

Descoperirea gazelor (hidrogen, oxigen, azot, bioxid de carbon etc.) trebuie considerată ca o nouă treaptă și nu mult după aceea încep să fie cercetate sistematic diferitele combinații organice, stimulate mai ales de progresul medicinei.

Trecem peste aprecierile făcute de către naturaliștii din vechime, care rareori aveau vederi științifice, ci mai mult filozofice sau empirice, menționînd numai pe doi din marii medici ai antichității care au avut și raționamente logice, din care unele s-au păstrat pînă astăzi: medicul grec Hipocrat (460—377 î.e.n.), medicul greco-roman Galenus (131—200) și abia prin anul 1000 al erei noastre, medicul iranian Avicenna (Ibn Sina) (980—1037). Pe la mijlocul mileniului nostru (aprox. 1500) a apărut medicul, alchimistul și chimistul Paracelsus, care a căutat să introducă și compuși chimici între medicamente, dînd naștere acelei ramuri a medicinei cunoscută sub numele de iatrochimie.

Poate mai mult intuitiv decît științific, medicii, naturaliștii, chimiștii și unii filozofi considerau starea de sănătate a unor oameni după culoarea, claritatea și mirosul urinei, cît și al sîngelui. Medicul englez W. Harvey (1578—1657) descoperă în 1628 circulația sîngelui și lămurește ce sînt arterele, venele și cum funcționează inima. Trei decenii mai tîrziu J. Swammerdam (1637—1680) descoperă că sîngele broaștelor conține globule roșii. Dar oare omul nu are și el astfel de globule? Savantul italian Marcello Malpighi (1628—1694) arată că da. Iată un alt pas important făcut de știință în cunoașterea omului. Un naturalist olandez A. V. Leeuwenhoek (1632—1723) inventase un fel de microscop rudimentar, cu ajutorul căruia vede — între altele — și globulele roșii din sînge, pe care le descrie. Trimite îndată o comunicare la Academia de Științe din Londra și mai tîrziu expediază și altor instituții o mulțime de astfel de „memorii". Devine cunoscut și la curtea regală engleză, iar țarul Rusiei — Petru cel Mare — cînd voiajează prin apusul Europei îl și vizitează. Funcțiile globulelor roșii aveau să fie cunoscute mult mai tîrziu.

În 1681, un medic englez, Thomas Sydenham (1624—1689), priceput în toate pe baza unei bogate culturi enciclopedice, tratează bolnavii de anemie — și erau mulți — cu săruri de fier. Rezultatele erau spectaculoase și acest medic este supranumit „Hipocrat englez". Dar unde se ducea acest fier în organism nu s-a știut pînă în 1713, cînd farmacistul, medicul și chimistul francez N. Lémery (1645—1715), făcînd analize simple de sînge, constată că acestea conțineau fier. Așadar fierul lui Sydenham mergea în sînge.

Astfel am intrat în domeniul vast al biochimiei. Biochimia studiază chimia organismelor vii și presupune cunoașterea și înțelegerea proprietăților chimice ale substanțelor ce se găsesc în materialele biologice, transformările chimice care au loc în organismele vii și rolul pe care-l joacă acestea în lumea vie. Importanța biochimiei rezultă din faptul că toate manifestările vieții, ca: creșterea, mișcarea, reacționarea la factorii mediului, reproducerea etc. au ca bază un material chimic grefat pe teren biologic. Studiind bazele chimice, biochimistul contribuie la elucidarea multiplelor probleme ale biologiei, precum și a ramurilor aplicative: medicina, agricultura etc.

Dezvoltarea biochimiei este strîns legată de istoria chimiei. În perioada anilor 1770—1780, descoperirea oxigenului, urmată de descoperirea naturii chimice a bioxidului de carbon și a apei au lăsat să se înțeleagă faptul că respirația organismelor vii este o combustie, din punct de vedere chimic.

Ideea potrivit căreia substanțele conținute în organisme vii pot fi produse doar de ființe vii a fost infirmată în 1828 de chimistul german Friedrich Wöhler, care a demonstrat că ureea poate fi sintetizată în laborator.

În perioada respectivă se punea mare accent pe acțiunea „forțelor vitale" care erau asociate multor activități. Bacteriologul german Hans Büchner a descoperit în 1897 că „puterea fermentativă" a drojdiei de bere poate fi extrasă din celulele vii și „adusă" în soluție. Fiziologul francez Claude Bernard a lansat ideea că substanțele chimice din celulele vii se supun acelorași legi ca și cele din eprubetă. În zilele noastre e universal acceptată ideea că este un punct de vedere corect. Aceasta i-a încurajat pe biochimiști să atace probleme complexe, ca, de pildă, bazele chimice ale funcției creierului și mecanismul prin care substanțele chimice transmit caractere ereditare.

Există argumente sigure care arată de ce chimia s-a răsfrînt asupra biologiei, creîndu-se biochimia. E vorba de natura subiectelor și felul problemelor ce stau în fața experimentatorilor. În timp ce chimiștii stabilesc proprietățile chimice ale substanțelor, biochimiștii analizează rolul pe care substanțele chimice îl joacă în viața celulei. Metodele de analiză ale biochimiștilor sînt diferite de ale biologilor sau chimiștilor. Cele mai multe experiențe se bazează pe cromatografie, electroforeză, ultracentrifugare etc., prin care se separă substanțe cu proprietăți chimice similare.

Din punct de vedere biologic, constituenții lumii vii sînt proteinele, hidrații de carbon, lipidele, acizii nucleici. Apoi, există multe alte substanțe în cantități mici, dar de importanță decisivă pentru viața celulei, țesutului sau organismului respectiv. Așa sînt „pigmenții" verzi din plante — clorofila —, steroizii, enzimele, hormonii, vitaminele etc.

Pe lîngă aceste substanțe organice, toate celulele conțin și săruri anorganice (de potasiu, sodiu, magneziu etc.). Elemente ca: fier, magneziu, cupru, zinc, iod, apar în cantități și mai mici.

Energia produsă în celule, sintezele chimice din acestea, enzimologia și transformările hormonale suferite de organismele vii sînt tot probleme ale biochimiei. O arie importantă în studiul proceselor biochimice constă în studierea mecanismului de transmitere a caracterelor ereditare, a informației genetice.

Deci, deși biochimia a fost mult timp considerată ca o ramură a chimiei sau a biologiei, acum este o știință separată, cu domenii de investigare largi și cu aplicare în multiple laturi de activitate, în medicină, agricultură zootehnie etc. Începînd din 1940, biochimia s-a dezvoltat mult mai rapid decît alte științe ale vieții, ajutată fiind și de progresul uluitor al tehnicii, de realizarea instrumentelor analitice deosebit de sensibile, de computere, de trasori radioactivi etc.

Astfel, biochimia explică natura multiplelor și delicatelor reacții care disting lumea vie de cea fără viață.

CU SPALLANZANI SE DESCHID PORȚILE BIOCHIMIEI

În anul 1777, italianul Lazzaro Spallanzani (1729—1799) scria că „Viața este o funcție chimică" și deschidea astfel porțile unei noi științe — o contopire între chimie și biologie — biochimia. Era cu trei decenii înainte ca John Dalton să fi elaborat teoria atomică și cu peste un secol după ce un alt italian, M. Malpighi, a descris, cu meticulozitatea ce-l caracteriza, globulele roșii din sînge (1665). Tot în acea perioadă, Lavoisier căuta să fundamenteze pe bază de experiențe chimia modernă.

Cine era acest om plin de ambiții, care a reușit să intre în istoria științei punînd bazele biochimiei? Un italian născut într-o mică comună de lîngă Modena, Scandiana, care la insistențele tatălui său începuse să studieze dreptul la Universitatea din Reggia și Bologna, apoi se ocupă de tradus poezii lirice și în curînd, deși se călugărește, se pasionează de științele naturii.

După o activitate științifică susținută, înainte de a împlini 30 de ani devine profesor de fizică și matematică la Universitatea din Reggia (unde fusese și student), apoi profesor de matematică și limba greacă la Colegiul din Modena. Din 1769, Spallanzani predă științele naturii la Universitatea din Pavia.

În acea perioadă, Italia nu era încă un stat unitar, ci un grup de stătulețe care făceau obiectul disputelor permanente dintre Austria, Franța și Spania. Pavia era fosta capitală a Lombardiei și oferea vizitatorilor numeroase monumente istorice de mare valoare, construite înainte de anul 1500. Dar Spallanzani era atras numai de Universitatea din oraș, înființată în anul 1361 de Goleas Visconti. Și-a dorit mult să ajungă profesor la această universitate. Pe vremea împărătesei Maria Tereza, cînd Pavia era ocupată de austrieci, el se adresează direct împărătesei din Viena, cerîndu-i sprijinul de-a fi numit profesor la Universitatea din localitate. Personalitatea și vasta sa cultură l-au ajutat și astfel, începînd din 1769, primește pos-

J. DALTON

tul mult visat și rămîne credincios universității și orașului pînă la sfîrșitul vieții. În secolul următor, universitatea din Pavia avea să-l primească student la drept pe Simion Bărnuțiu.

Curînd după instalare, Spallanzani devine un profesor meticulos, activ și extrem de ambițios. Mai mult, caută să se încadreze între oamenii de știință ai epocii. Perioada era propice și se părea că italienii au monopolizat medicina și filosofia Europei, așa cum înainte nu se putea vorbi de mecanică fără a se face referire la Galileo Galilei. Astfel, încă din 1530, medicul și poetul italian Gerolamo Fracastro (1478—1553) arăta că sifilisul, adus probabil de marinarii lui Columb din America, este provocat de niște vietăți minuscule, asemănătoare cu cele din procesul fermentației. În 1543, medicul B. Eustachio (1520—1574) descoperă trompa urechii, care îi poartă numele, iar în 1622, G. Aselli (1581—1626), anatomist din Pavia, dovedește existența vaselor limfatice, cele care fac legătura dintre artere și vene. În secolul al XVIII-lea continuă seria succeselor științei italiene. În 1747, Beccari descoperă glutenul, prima proteină vegetală, în 1765 D. Cotugno (1736—

1822), medic la Neapole, descoperă albumina, fapt pentru care este ales membru al Academiei de Științe din Pavia. În 1780, F. Fontana (1730—1805) descoperă că celulele au înăuntrul lor un nucleu.

În cercetările sale, Spallanzani — la fel ca Marcelo Malpighi (1628—1694) — se folosește de microscop, „acel instrument diabolic", cu care olandezul Leeuwenhoek (1632—1723) văzuse cel dintîi în lume (1673) lucruri și vietăți minuscule (protozoare, spermatozoizi). Se pare că profesorul italian L. Spallanzani se ocupa de probleme de fiziologie încă de cînd era la Modena, poate chiar la Reggia. Dar, după acumulări succesive de cunoștințe, experiențe, dorea ceva nou. Se simțea pregătit să atace cele mai controversate probleme ale epocii: respirația, digestia, fecundația, circulația sîngelui.

În studierea fenomenului respirației era de acord cu cele susținute de A. L. Lavoisier, că: „respirația este un proces de oxidare" și devine susținător fervent al acestuia.

Procesul de digestie îl urmărește cu meticulozitate, folosind microscopul. Constată astfel că digestia poate avea loc și în afara organismului omenesc, în eprubetă. Descoperă deci fenomenul digestiei extracelulare, punct de pornire pentru alți cercetători către enzime, proteine, hormoni etc.

Încurajat de aceste rezultate și bazat pe cunoașterea amănunțită a microscopului, Spallanzani se ocupă de teoria generației spontanee, care preocupă oamenii de știință, împărțindu-i în tabere opuse. Se credea cu toată convingerea că dintr-o substanță organică în descompunere se puteau naște spontan unele organisme vii. Această teorie cunoscută încă de pe vremea lui Aristotel a fost menționată de Paracelsus, iar mai tîrziu, de naturalistul englez J. T. Needham (1713—1781) și de mulți alții, fără obiecții, fără discuții, căci așa susținea cu două milenii înainte marele Aristotel.

În anul 1665, biologul florentin Francesco Redi (1626—1697) lansează primele critici timide, căci trebuia criticat chiar Aristotel, în legătură cu teoria generației spontanee. Astfel, F. Redi lansează și aforismul „Omne vivum a vivo" (tot ce este viu provine din ceva viu). Un secol mai tîrziu, L. Spallanzani (1765) vine în plus cu argumente experimentale serioase și combate teoria lui Aristotel, așa cum avea să facă mai tîrziu (1838) și T. Schwann (1810—1882),

dar această teorie absurdă avea să domine totuși pînă în 1861, cînd L. Pasteur o înlătură definitiv.

În cercurile intelectuale ale epocii se discuta cu multă aprindere problema generației spontanee și oameni de știință ai Academiilor din Londra și Paris susțineau cu seriozitate că animalele pot lua naștere și fără părinți: albinele și viespile din bălegar, larvele și muștele din carne alterată, șoarecii din nămolul Nilului etc. Naturalistul englez Ross scria: „a te îndoi de faptul că albinele și viespile se nasc din bălegar, înseamnă să pui la îndoială rațiunea, senzațiile și experiența".

Lazzaro Spallanzani era adversar hotărît al acestei teorii, dar în Anglia apărusе în același timp J. T. Needham, care susținea cu tărie, însă fără nici o bază experimentală serioasă, că teoria este adevărată, că „materia moartă poate să zămislească spontan viață din ea însăși". J. T. Needham merge în 1732 la Paris și ține conferințe la care antrenează și pe naturalistul G. L. Buffon (1707—1788), care avea să ajungă în 1735 membru al Academiei de Științe a Franței. Devin prieteni și se sprijină unul pe altul în a lansa și aproba această teorie absurdă. G. L. Buffon era un conte bogat, distins și distant. Îmbrăcat în haine de purpură și cu manșete de dantelă, nu se interesa de experiențe. Scria mult și cu oarecare talent. În colaborare cu Needham, înlocuiește formularea „teoria generației spontanee" cu formularea „forță vegetativă".

L. Spallanzani devine, în această problemă, un precursor al lui Pasteur. Nici el, nici Pasteur nu aveau complexe față de Aristotel, așa cum, la timpul său Paracelsus nu fusese impresionat de faima lui Avicenna și Galenus. El susținea că și „microbii trebuie să aibă părinți", respingînd astfel teoria generației spontanee (a forței vegetative).

În cercetările sale asupra digestiei, Spallanzani avea să susțină că „viața este o funcție chimică". Dacă ne gîndim că chimia modernă nici nu fusese fundamentată în 1777, înțelegem mai bine valoarea acestui adevăr. Puțin modificată, această constatare — așa cum avea să spună mai tîrziu Karlson „viața este caracterizată prin mișcare chimică" — conduce ușor la expresia „viața este un complex de reacții biochimice", care este foarte apropiată de definiția ei de astăzi. Or, din acest motiv, expresia lui Spallanzani o considerăm ca un „motto" pentru biochimia modernă, ca o poartă de intrare în această știință nouă, de vîrf, născută prin legarea chimiei cu biologia.

Englezul Needham împînzește revistele epocii cu articole în care susținea teoria forței vegetative. Ține conferințe și se agită chiar în saloane, perorînd această teorie falsă. L. Spallanzani era revoltat pe manifestările lui Needham. Cînd apărea la universitate, unde ținea cursuri atrăgătoare și pline de spirit științific, obținea mereu aplauze entuziaste și aprecieri sincere din partea studenților săi. Susținea cu tărie justețea aforismului medicului F. Redi, „omne vivum e vivo".

Prietenul lui Needham, Buffon, pare a se fi detașat puțin de agitația „științifică" a acestuia și trece în istoria științelor naturii cu lucrarea enciclopedică de mare proporție, *Istoria naturală*, în 44 de volume, tipărită între anii 1749—1804.

Contemporan cu Spallanzani era un tînăr chimist și naturalist, Nicolas Theodor de Saussure (1767—1848), care a reușit să dovedească experimental că microbii se înmulțesc prin diviziune: dintr-un microb se fac doi, din doi patru și așa mai departe. Spallanzani, luînd cunoștință de acest fapt, face o serie de experiențe extrem de dificile, pînă reușește să izoleze un singur microb și, urmărindu-i evoluția, vede că elveținul Saussure avea dreptate.

În 1785, L. Spallanzani dorea să mai iasă din atmosfera de laborator și din cea a cursurilor de la catedră. Vrea să cunoască lumea. Alte țări, alte obiceiuri, alte preocupări științifice. Pleacă în Asia Mică să vadă ruinele vechii cetăți Troia, apoi zăbovește în Turcia (1785), dar această țară nu mai avea aproape nimic din măreția de pe vremea sultanului Mohamed al II-lea (1451—1481), care cucerise Constantinopolul, impresionînd întreaga Europă. Turcia nu mai avea frontierele din anii sultanului Selim sau Soliman Magnificul, cînd Imperiul Otoman cuprindea Armenia, Mesopotamia, Siria, Egiptul, Tripolitania, Tunisia, Algerul. Era un imperiu în descompunere, care peste mai puțin de un secol avea să piardă și toate țările balcanice.

Din Turcia, L. Spallanzani vine în Țara Românească (1786), unde se interesează de mineralogie, chimie, iar apoi trece în Transilvania, la Sibiu, unde-l vizitează pe guvernator, Samuel Bruckenthal și pe Müller von Reichenstein, care tocmai descoperise într-un mineral de la Fața Băii, din Munții Apuseni, un nou element chimic, telurul (1782).

G. E. STAHL

L. Spallanzani fiind protejat atît de regele Prusiei, Friederic cel Mare, cît și de împărăteasa Austriei, Maria Tereza, i se aprobă la Sibiu să transporte cîteva lăzi cu minerale din Transilvania pentru colecția muzeului universitar din Pavia.

Spallanzani era un canonic modern, inteligent, prezentabil, puțin ipocrit, care frecventa saloanele Paviei, lansînd de multe ori subiecte interesante, captivante chiar pentru cei mai puțin inițiați.

În laboratorul de la universitate căuta, prin experiențe făcute în sticle ce conțineau diferite materiale, să convingă pe tot mai mulți că așa-zisa „forță vegetativă" era o poveste, o înșelătorie. Needham susținea că această forță „a creat și pe Eva din coasta lui Adam". Era prea mult și Lazzaro Spallanzani se temea că o astfel de teorie „neroadă" va duce la sfîrșitul științei. Intră în legătură cu marele filosof al vremii, francezul Voltaire, cu care se împrietenește repede. Amîndoi fac haz de aiurelile lui Buffon și Needham. Dar Needham era convins că forța vegetativă există. După părerea lui nu poate fi văzută, nici cîntărită, dar ea „poate să genereze viață... chiar din nimic". L. Spallanzani împreună cu Voltaire reușește să

răstoarne teoria vegetativă, așa cum, puțin mai tîrziu, A. L. Lavoisier avea să înlăture din chimie teoria flogistică a lui Stahl. Și astfel el devine unul dintre cei mai importanți oameni de știință ai epocii. Friederic cel Mare al Prusiei îi scrie scrisori și-l numește membru al Academiei de Științe din Berlin.

În lipsa lui Spallanzani din Pavia, Alessandro Volta, inventatorul pilei electrice și răsfățatul lui Napoleon, care l-a făcut conte și senator, și-a arătat încă o dată caracterul meschin. Împreună cu alți doi colegi ai universității — Scopra și Scapoli — publică un articol în care îl acuză pe Spallanzani că, o parte din obiectele colectate pentru muzeul laboratorului din Universitate, le-ar fi dus acasă, cu scopul îmbunătățirii colecției personale. Situația creată i-a dat emoții lui Spallanzani. La intrarea în oraș este însă așteptat de studenții săi, care-i fac o primire entuziastă, îl conduc în alai și apoi, după procesul care are loc și în care nu i s-a putut stabili nici o vină acestuia, Volta și cei doi colegi ai săi sînt dați afară din universitate.

În 1796, Napoleon, în fruntea armatei sale, cu care avea să invadeze mai tîrziu întreaga Europă, ocupă și orașul Pavia. Spallanzani era deja cunoscut ca om de știință și peste hotare și este invitat de francezi să meargă la Paris, unde i se oferea o catedră universitară. Menționăm că și Volta a fost invitat în capitala Franței, unde a prezentat, printre altele, și celebra sa pilă electrică în fața lui Napoleon.

Dar Spallanzani nu vrea să meargă la Paris și rămîne tot la Pavia, în cei trei ani, cît mai avea de trăit, continuînd să facă experiențe de fiziologie, microscopie, biochimie etc. Este tocmai perioada în care misterele vieții încep să se destrame, perioadă în care el a avut un rol hotărîtor, atacînd și explicînd procese ale vieții, unele de importanță majoră, din care subliniem: fecundarea artificială și înlăturarea teoriei generației spontanee.

PROTEINELE — BAZA VIEȚII

Anul 1747 s-a dovedit plin de semnificații științifice. Un inginer francez, F. F. Resneau (1703—1770), călătorind în America de Sud a descoperit în Guyana și a adus de acolo, în Europa, arborele de cauciuc. Această plantă, cu proprietăți atît de curioase, avea să dea, peste mai bine de un secol și jumătate un avînt deosebit industrializării și în special transporturilor rutiere și aeriene.

În același an, 1747, chimistul german A. S. Marggraf descoperă că sfecla de zahăr conține o substanță dulce, care pînă atunci se extrăgea numai din trestia de zahăr, adusă cu greu din țările calde. Între sfeclă și trestie începe o concurență de mari proporții, cu succese alternative, echilibrîndu-se doar cînd aproximativ 1/2 din zahărul produs pe glob provenea din trestie, iar cealaltă jumătate din sfeclă de zahăr. Tot în anul 1747, naturalistul italian, B. Beccari (1682—1766) obține din făina de grîu, în afară de amidon, care se cunoștea de mult, o altă substanță, glutenul, care avea să devină prima proteină vegetală cunoscută științific.

Încă din 1665, medicul italian M. Malpighi constată că sîngele omului conține globule roșii, iar o jumătate de secol mai tîrziu (1713), un chimist și farmacist francez, stabilit în Olanda, Lemery, făcuse descoperirea importantă că în cenușa sîngelui se găsește fier. Englezul Th. Sydenham tratează anemia cu săruri și oxizi de fier, iar după ce italianul Malpighi explică faptul că alimentele care conțin fier măresc cantitatea de fier din sînge, chimistul G. Andral introduce fierul ca medicament împotriva anemiei.

Este un salt important în descoperirile biochimice.

*

Proteinele sînt substanțe chimice naturale cu structură macromoleculară, care se găsesc în toate celulele vii. Sînt componente ale structurilor celulare și au funcții biologice fundamentale: enzimatice, hormonale, imunologice etc.

În compoziția proteinelor, care sînt substanțe organice, se găsesc ca elemente principale: carbon, hidrogen, oxigen, azot, sulf.

Există substanțe organice alcătuite din molecule care sînt adevărați giganți, conținînd mii, chiar milioane de atomi. Asemenea molecule nu sînt niciodată unitare în natură, dar sînt făcute, de obicei, din așa-numitele mici blocuri. Aceste molecule gigantice pot fi totuși despărțite în elemente constitutive, pentru a fi apoi studiate, cum a procedat Levene în studiul său asupra nucleotidelor.

Primii pași în studierea moleculelor gigantice, a macromoleculelor intacte, au fost făcuți pe la mijlocul secolului al XIX-lea de chimistul suedez Thomas Graham (1805—1869) care, studiind difuzia, a arătat că acesta e procesul prin care moleculele a două substanțe aduse în contact se vor amesteca sau, eventual, se vor combina.

Proteinele constituie în prezent un nume familiar, știindu-se că reprezintă o parte necesară a alimentației noastre, ce poate fi obținută în special din ouă, lapte, carne, cît și din fasole, mazăre, nuci etc. Ca aspect — la microscop —, proteinele sînt subțiri, ca niște bastonașe gelatinoase. În organele animale apar sub formă de mușchi, piele, păr etc. Ele se găsesc și în plante, în cantități mai mici. Toate sînt amestecuri de compuși complecși, conținînd carbon, hidrogen, azot, oxigen, uneori și fosfor, fier, iar de multe ori sulf. Proteinele sînt principalii constituenți ai corpului animalelor. Îndeplinind o mare varietate de funcții, se descoperă o diversificare deosebită în alcătuirea lor. S-a demonstrat că proteinele constituie partea cea mai însemnată din substanța uscată a celulelor. În corpul omenesc, 15% din greutate se datorează proteinelor. Analiza lor elementară a fost făcută de chimistul olandez Gerardus Iohannes Mulder (1802—1882), extrăgîndu-le din țesuturi animale și vegetale. Acesta le-a dat, în anul 1838, la sugestia fostului său profesor J. J. Berzelius, numele de proteine, de la grecescul „protos", care înseamnă *primul, în prima linie*. Mulder publică această denumire în 1840 (în unele tratate apare anul 1843), în limba olandeză, tradusă apoi și în limba franceză.

Nu putem aminti despre existența proteinelor fără să semnalăm două aspecte: factorii alimentației, pornind de la teoria germinației și importanța azotului în viață.

*

J. J. BERZELIUS

Germinația este un proces fiziologic de trecere a unui germen de la viața latentă la viața activă și care duce la nașterea unei plante sau a unui organ vegetal. Teoria germinației răspîndește ideile apariției viului, în maniera specifică secolului trecut.

Mult timp s-a crezut că țesutul viu nu are o altă sursă de energie decît cea conținută în lumea fără viață. Teoria germinației a dominat mințile multor medici, fiziologi și biologi în ultimele trei decenii ale secolului al nouăsprezecelea; doar puțini i-au rezistat. Între aceștia din urmă merită menționat patologul german Rudolf Virchow (1821—1902), o autoritate în teoria evoluției. A fost un om de o puternică conștiinciozitate socială, care și-a petrecut cîteva decenii în Berlin, avînd implicații active și în viața politică berlineză.

Chimistul Max von Pettenkofer (1818—1901) a fost, alături de Virchow, unul dintre întemeietorii noțiunilor moderne de igienă publică (studiul prevenirii bolilor în societate). El a extins calorimetria pe o sferă largă, pentru a putea studia animale și chiar ființe omenești. Măsurătorile făcute de el, alături de Karl von Voit (1831—1908), student de-al lui Liebig, au sugerat ipoteza că viul

provine de la lumea fără viață, respectiv substanțele organice.

În acea vreme părea surprinzător faptul că avertismentul lui Hipocrat cu privire la o alimentație bogată și variată era nu numai pentru o bunăstare generală, ci mai ales ca o prevenire a bolilor specifice. Ideea că alimentația săracă ar fi o cauză a bolilor părea, pentru întreaga generație a celor care susțineau teoria germinației, de la 1870 la 1900, o noțiune învechită, neconcludentă. Totuși, în anii marilor explorări geografice, mai ales în prima perioadă, oamenii și-au petrecut luni întregi îmbarcați pe corăbii, trăind cu mîncare conservată, sistemul frigorific fiind necunoscut pe atunci. În acele zile, scorbutul era o boală foarte larg răspîndită. Un doctor scoțian, James Lind (1716—1794), a descoperit că scorbutul se asociază alimentației sărace nu numai pe vapoare, dar chiar în închisori sau orașe sărace. Se punea problema dacă nu cumva cauza bolii este determinată de lipsa unui aliment din hrană. În anul 1747, Lind a introdus diferite feluri de alimente în hrana marinarilor bolnavi de scorbut și a descoperit că fructele citrice și varza murată, cunoscută din timpul lui Columb au o acțiune surprinzătoare în evitarea îmbolnăvirii. A fost un pas înainte.

De-a lungul secolului al XIX-lea, cele mai mari descoperiri în nutriție constau în observarea importanței proteinelor și, în particular, în faptul că unele proteine erau complete și puteau menține viața cînd erau prezente în alimentație, în timp ce altele, ca gelatina, erau incomplete și nu puteau asigura viața.

Importanța proteinelor în viață a fost evidențiată pentru prima dată de fiziologul francez François Magendie (1783—1855), care, în 1816, a experimentat o alimentație pentru hrana cîinilor, compusă din apă distilată, zahăr și ulei de măsline. Continuînd experiențele, a tras concluziile necesare și pentru hrana omului, insistînd asupra importanței compoziției dietei pentru menținerea vieții.

De la bun început viața a apărut ca un proces de mare complexitate. Nimic nu poate fi comparat cu acest fenomen în lumea fără viață. Formele vieții sînt întotdeauna noi, întotdeauna diferite, ceea ce a dus la unele interpretări idealiste.

Un astfel de curent idealist din biologie este și vitalismul, care susține că la baza fenomenelor vieții se află un principiu imaterial și incognoscibil, a cărui prezență

în organismele vii le deosebește pe acestea de corpurile lipsite de viață. Dar o dată cu noile descoperiri ale biologiei moleculare, bazată pe metode fizico-chimice, a ieșit puternic în evidență inconsistența ideilor vitaliste. Într-adevăr, vitalismul a atins un mare grad de popularitate în ultima parte a secolului al nouăsprezecelea și se poate spune că dezvoltarea chimiei organice a fost impulsionată de acest curent.

Biochimia secolului trecut s-a ocupat, mai ales la început, cu moleculele proteinelor, pornind de la problemele alimentației. Dislocațiile economice produse de războaiele lui Napoleon au adus o perioadă de sărăcie.

S-au format diverse comisii de naturaliști, chimiști, biologi, care aveau ca scop găsirea unor alimente ieftine și disponibile. Un exemplu era gelatina, despre care existau destule noțiuni la acea dată. O astfel de comisie l-a avut în frunte pe F. Magendie. Experiențele făcute de acesta în 1816, în care prima fază a alimentației nu era bazată pe proteine, ci compusă din zahăr, ulei de măsline și apă, au dus repede la moartea animalelor din lotul de studiu. Deci, caloriile singure nu au fost suficiente pentru întreținerea vieții. Proteina s-a descoperit a fi un component absolut necesar vieții. Mai tîrziu s-a descoperit că, de fapt, nu toate proteinele erau în egală măsură necesare. În urma experimentelor făcute, unde gelatina era singura proteină din alimentație, chiar și cîinii au murit. Așa s-a fondat știința modernă a nutriției, studiul dietei și legătura lui cu viața și sănătatea.

Proteinele diferă de hidrații de carbon și lipide prin faptul că primele conțin azot, iar celelalte nu. Din acest motiv, interesul pentru azot a crescut, acesta fiind considerat ca o componentă necesară organismelor vii. Chimistul francez Jean Baptiste Boussingault (1802—1887) a început un studiu, în jurul anilor 1840—1841, asupra necesității prezenței azotului în plante. El a descoperit că anumite plante, ca unele legume: mazărea, fasolea, ar putea crește mai repede în sol fără azot dacă ar fi udate cu apă. Nu numai că ele au crescut foarte bine, dar conținutul de azot a crescut și el în mod constant. Singura concluzie la care s-a ajuns a fost că aceste plante și-au extras azotul din aer. Noi știm acum că nu toate plantele procedează în acest fel, că sînt niște bacterii ce fixează azotul și care trăiesc în nodulele unor rădăcini de leguminoase. Boussingault, oricum, a continuat să arate că ani-

J. von LIEBIG

malele nu pot să-și ia azot din aer, ci doar din hrană. El a intensificat studiile lui Magendie prin analize cantitative, analizînd conținutul azotului din anumite alimente consumate și comparînd viteza de creștere a plantelor cu azotul conținut. S-a descoperit o relație directă care a demonstrat că în cazul animalelor doar alimentația s-a dovedit a fi sursă de azot.

Oricum, unele alimente erau mai eficiente ca altele în procesul de creștere prin alimentația bazată pe azot. Singura concluzie care se putea trage era că proteinele erau mult mai folositoare nutriției decît alte substanțe. Motivul acesta a rămas obscur pînă la sfîrșitul secolului, dar, pe la 1844, Boussingault a făcut o listă (bazată pe metode empirice) de o importanță relativă, conținînd variate alimente ca surse de proteine.

Acest procedeu a fost îmbunătățit mai departe de chimistul german Justus von Liebig (1803—1873), care a prezentat mai tîrziu niște liste cu mult mai detaliate.

Liebig a aplicat punctul său de vedere problemelor legate de agricultură. El credea că motivele scăderii fertilității solului după ani de cultivare constau în consumarea

gradată a anumitor minerale din sol, care erau necesare plantelor pentru creștere. Țesuturile plantelor conțin cantități mici de sodiu, potasiu, calciu și fosfor, acestea provenind din componenți solubili din sol, pe care planta le poate absorbi. Se știa din timpuri străvechi că solul se poate „îngrășa" prin adăugarea de îngrășăminte naturale, provenite de la animale. Pentru Liebig aceasta nu însemna ceva de natură vitală, ca fiind adăugat solului, ci doar adăugarea unui compus mineral ce se reintroduce în sol în urma unui circuit sol-plantă-animal-sol. Se punea problema de ce nu s-ar adăuga solului minerale singure, pure, curate, fără miros și să se îndepărteze necesitatea introducerii excrementelor.

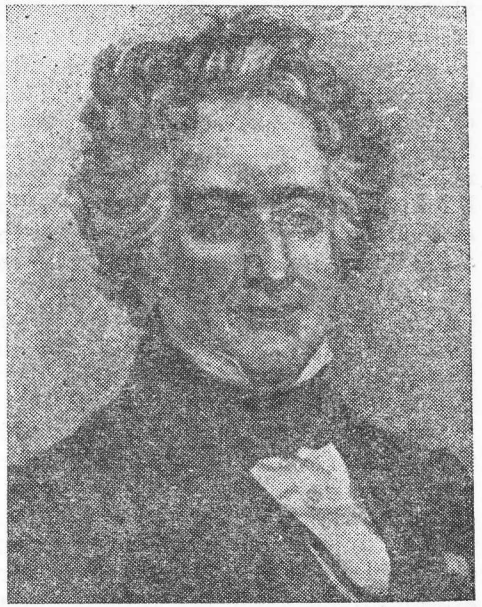
Liebig a fost primul care a experimentat îngrășămintele chimice. La început, produsele lui au fost adevărate eșecuri, deoarece el avea prea mare încredere în descoperirea lui Boussingault referitoare la luarea azotului de către plante direct din aer. Cînd a realizat că cele mai multe plante obțineau azotul din compușii pe bază de nitrați solubili din sol, adăugînd cîțiva din acești compuși la amestecul făcut anterior, a reușit să producă îngrășăminte chimice cu adevărat folositoare.

Astfel, se poate spune că Boussingault și Liebig au fondat chimia agricolă.

*

Pînă acum s-a amintit despre descoperirile în domeniul proteinelor din secolul al XIX-lea. Din secolul anterior au fost semnalate puține date, deja menționate, care prezintă însă o importanță deosebită. După ce B. Beccari a izolat în 1747 glutenul, ca o primă proteină vegetală, două decenii mai tîrziu, un compatriot al său, medicul Dominique Cotugno izolează albumina. Spre sfîrșitul secolului, după ce chimistul suedez K. W. Scheele (1748—1786) obține glicerina din ulei de măsline, Lazzaro Spallanzani descoperă, în 1783, digestia extracelulară a proteinelor.

Ideile secolului al XVIII-lea referitoare la alimentația ideală, de asemenea au variat foarte mult, la fel ca astăzi. Cîțiva cercetători au ajuns la concluzia eronată că o alimentație simplă, aproape monotonă, e mai bună pentru sănătate. William Stark (1740—1770) a arătat însă că această idee nu va rezista mult, folosind o manieră concludentă. El a trăit două luni hrănindu-se cu pîine și apă. Urmarea a fost un caz serios de scorbut din care și-a revenit greu printr-o alimentație mixtă. Puțin după aceea, el a repetat experimentul, dar, din nefericire pentru Stark, cu rezultate fatale.



M. CHEVREUL

Experiența lui Magendie, amintită anterior, a demonstrat că alimentația bazată pe azot (alta decît cea bazată pe gelatină), e absolut necesară pentru viață. E interesant de remarcat faptul că în timpul alimentării cîinilor cu o dietă bazată pe zahăr, acestora le-a apărut o infecție la ochi, pe care fiziologul francez Magendie a descris-o în detaliu. Este prima prezentare clinică a condiției în care rezultă xeroftalmia, boală apărută datorită deficienței vitaminei A.

William Prout (1789—1850), chimist și fizician englez, care a propus ipoteza unei materii prime bazate pe cel mai simplu element, hidrogenul, din care ar fi fost constituite toate celelalte elemente, a fost un permanent observator al proceselor fiziologice. În 1827 el a observat că existau trei clase de alimente care trebuie incluse în alimentație și le-a numit: zaharuri, grăsimi și albumine. A încercat să analizeze constituenții zaharurilor (hidrații de carbon de astăzi), dar cu prea puțin succes, neavînd o metodă bună de analiză organică. Prout credea că aceste sub-

stanțe erau în special derivate din regnul vegetal și ar trebui să reprezinte alimente vegetale.

În acea vreme, natura grăsimilor era deja destul de bine cunoscută din lucrările lui M. Chevreul, chimist francez care a trăit 103 ani. Un avans în cunoașterea naturii hidraților de carbon și a proteinelor a apărut prin lucrările lui Emil Fischer, la sfîrșitul secolului trecut. Studiile lui Magendie au arătat cel puțin importanța azotului în alimentație și s-au făcut o mulțime de investigații în această direcție, din punctul de vedere al nutriției.

În 1842, Liebig a publicat faimoasa carte *Die Thierchemie (Chimia animală)*, în care a aplicat teoriile lui chimice la fiziologia animală și umană. Influența lui Liebig a fost foarte mare. Cartea lui a apărut în multe ediții și a fost tradusă în numeroase limbi.

Liebig a contribuit mult la convingerea chimiștilor că se poate aplica chimia în problemele fiziologice. A fost un pas mare, vizibil, în dezvoltarea biochimiei. Dar el a avut și unele idei greșite. De pildă, a crezut că plantele extrag din sol, prin rădăcinile lor, numai minerale. Acest concept l-a influențat negativ în introducerea folosirii îngrășămintelor minerale pentru îmbunătățirea recoltelor, dar a uitat necesitatea azotului din îngrășăminte și astfel a avut mai puțin succes în practică decît J. B. Lawes (1843—1910) și J. H. Gilbert (1817—1901). În studiile acestora, făcute în Anglia, ei au adăugat compuși pe bază de azot la obținerea îngrășămintelor și așa au demonstrat importanța derivaților cu azot în alimentație.

Pe la mijlocul secolului al XIX-lea au fost stabilite multe din cele mai importante principii ale nutriției. În același timp s-a dezvoltat cunoașterea mecanismelor digestiei, ceea ce a condus la descoperirea unor concepte cu aplicație mai mare decît la digestia plantelor.

Despre studiile de început ale digestiei se va aminti la capitolul enzime. Observația că sucul gastric nu era singur responsabil pentru digestie a venit de la lucrarea clasică a lui Claude Bernard (1813—1878), medic francez, asupra sucului pancreatic. A arătat că acest suc digeră grăsimile și proteinele. Studentul său Willy Kühne (1837—1900) i-a completat opera printr-un studiu detaliat al acțiunii sucului pancreatic asupra proteinelor. Împreună cu Russel Henry Chittenden (1856—1943) a obținut un mare număr de produse intermediare de proteine digestive, demonstrînd astfel o parte din natura procesului digestiv.

Cl. Bernard, în urma experimentărilor numeroase, spera să cunoască ce se întîmplă cu diferitele alimente din interiorul celulelor. În studiul său, ca în multe altele, era premergător al multor cercetări și investigații. Într-o încercare de a demonstra că animalele pot sintetiza materiale ale alimentației în corpurile lor, în loc să-și ia toată hrana din plantele vii, după cum au pretins Dumas și Boussingault, Cl. Bernard a susținut că ficatul poate servi ca sursă de origine a sîngelui.

Numeroase studii au dezvăluit detalii ale funcției glicogenice, iar în 1857, Cl. Bernard a anunțat izolarea glicogenului din ficat. Glicogenul a fost descoperit în același timp, independent, de Hensen, un student la medicină care a lucrat sub îndrumarea faimosului patolog Rudolf Virchow.

Fundamentele pentru înțelegerea metabolismului hidraților de carbon au lăsat astfel o imagine completă a faptului că reacțiile implicate trebuie să aștepte pînă ce au fost elaborate structurile zaharoase.

Teoria de bază în acest domeniu a rezultat din cercetările lui Emil Fischer, în jurul anului 1890. Studiile sale consecutive asupra structurii purinelor (1882—1901) și a polipeptidelor (1900—1906) au deschis un drum spre înțelegerea metabolismului azotului, esențial pentru dezvoltarea biochimiei acestor substanțe.

Ultimele descoperiri din secolul al XIX-lea din domeniul nutriției au fost influențate pe larg de concepția asupra energiei, concepție ce domina fizica și chimia la acea dată. Fiziologii germani, sub conducerea lui Karl Voit și a studentului său Max Rubner (1854—1932) au avut rezultate deosebite în acest domeniu. Prima mare încercare în determinarea transformării alimentelor prin analiza schimburilor gazoase la animale a fost făcută de fizicianul V. N. Regnault, lucrînd alături de Jules Reiset (1818—1896). Ei au ținut animale de diferite soiuri sub un clopot de sticlă și au determinat cantitatea de bioxid de carbon expirată și cantitatea de oxigen consumată. De aici au calculat o proporție pe care fiziologul E. F. W. Pflüger (1829—1910) a denumit-o mai tîrziu coeficientul respirator, arătînd că acesta varia cu felul alimentelor consumate de animale. Bidder și Schmidt au adus explicații suplimentare în 1852.

K. Voit era fizician, dar a studiat și chimia sub îndrumarea lui Liebig. El și-a început activitatea fiziologică prin stabilirea faptului că sănătatea animalelor adulte e

dată de un echilibru normal de azot, eliminînd aceeași cantitate pe care o inspiră. Întocmai ca Liebig și mulți cercetători ai acelui timp, Voit credea că energia efortului muscular e dată de descompunerea proteinelor, iar hidrații de carbon și grăsimile sînt oxidate direct de oxigenul din plămîni. Curînd, studiile lui au arătat că ambele idei erau false. În 1865 el a arătat că totuși combinațiile cu oxigenul nu au constituit primul pas în producerea energiei, însă s-a format un mare număr de substanțe intermediare din alimentația originală, înainte de a apărea unirea finală cu oxigenul. Nu toți acești intermediari au fost oxidați complet.

Cîțiva ani mai tîrziu, în 1877, Pflüger a demonstrat aceasta experimental, arătînd că un iepure respirînd rar, sau printr-o respirație forțată, consumă aceeași cantitate de oxigen. Deci oxigenul nu constituie factorul de bază al metabolismului.

O mare parte din biochimia modernă constă în căutarea acestor produși ai metabolismului intermediar. K. Voit, sub supravegherea lui Max Pettenkofer (1818—1901), a început o serie de studii ale metabolismului prin analiza schimburilor de gaze ale animalelor și organismelor umane. Dezvoltînd metoda lui Regnault și Reiset, el a publicat o mulțime de studii între 1866 și 1873, arătînd cum variază metabolismul animal în diferite condiții.

Chimistul Max Rubner a continuat această operă, folosind mai multe metode calorimetrice exacte (atît directe cît și indirecte). În 1883—1884, el a enunțat „legea izodinamică", prin care arată că cele trei tipuri de hrană: hidrații de carbon, grăsimile și proteinele erau oarecum echivalente ca valoare calorimetrică. Această lege a fost modificată de acțiunea dinamică specifică a alimentelor, descoperită tot de Rubner. Utilizînd date termochimice din chimie, el a arătat că energia organismelor vii urmează aceleași legi ca ale substanțelor simple. Astfel, s-au stabilit cerințele globale ale organismului pentru cele mai importante alimente producătoare de energie. S-a cunoscut, din activitatea lui Liebig, că vieții îi erau necesare mici cantități de minerale, dar încă nu era clară necesitatea substanțelor organice în producerea energiei. De asemenea nu existau date concrete cu privire la necesitatea aminoacizilor sau cel puțin a unor tipuri de aminoacizi. Acestea sînt cîteva dintre limitele legii izodinamice.

*

O dietă superior purificată de hidrați de carbon, grăsimi și proteine era insuficientă organismului. Astfel, la începutul anului 1881, N. I. Lunin (1854—1937) a arătat că e necesară o cantitate mică de lapte, adăugată acestor diete „pure", pentru ca animalele folosite în experiențe cu astfel de alimente să supraviețuiască. Curînd după asta, Christian Eijkman (1858—1930) a descoperit experimental că poate provoca la păsări o boală analoagă cu beri-beri la oameni, boală care poate fi îndepărtată printr-o alimentație cu orez nedecorticat. El credea că există un factor toxic în orezul decorticat care a fost neutralizat prin nedecorticare.

În 1882, japonezul Kanchiro Takaki (1849—1915), directorul general al Departamentului medical al navelor japoneze, a prevenit boala beri-beri adăugînd carne proaspătă în alimentația marinarilor. El a crezut că efectul s-a datorat schimbărilor de proporții ale azotului și carbonului din dietă. Folosirea uleiului din ficat de cod sau știucă în prevenirea rahitismului a fost stabilită pentru un timp, de asemenea, pe baze empirice.

Studiul bolilor bazate pe deficiență în alimentația umană a fost extins experimental de la beri-beri la scorbut, pînă cînd Axel Holst (1861—1931) și Theodore Frölich, în 1907, au descoperit boala și la porcii guineezi. S-a amintit că medicul italian Dominique Cotugno a izolat, în 1765, proteina numită albumină. Mult timp după aceea, proteinele s-au numit albumine. Proteinele simple au fost descoperite în țesutul plantelor și al animalelor. Cele vegetative se coagulează la căldură și sînt solubile în apă sau în soluții puternice de săruri. La animale, albuminele sînt produse de ficat. Au o greutate moleculară mare și din această cauză nu sînt eliminate prin rinichi.

Cele mai importante albumine sînt ovalbuminele (din albușul ouălor) și scrumalbuminele, care constituie 50% din proteinele plasmatice ale sîngelui uman, cu rol în reglarea presiunii osmotice a plasmei.

*

Procesele metabolice se desfășoară într-un mod orientat, finalitatea lor fiind creșterea și înmulțirea celulei, deci supraviețuirea ei. Acest fapt arată că substratul celular, substratul material al acestor procese, nu este constituit la întîmplare. Organizarea substanțelor în celulă e un rezultat al structurii și corelațiilor ei fundamentale, iar

cunoașterea acestei organizări impune examinarea însușirilor componenților celulei.

Revenind la structura materiei vii, a protoplasmei, trebuie remarcat faptul că nu există o unanimitate de păreri. Mulți autori pornesc de la ideea că moleculele diferitelor substanțe chimice din componența protoplasmei au o comportare aproape identică sau, să spunem, asemănătoare cu aceea pe care o au în stare izolată, „in vitro", în materia nevie.

Astfel, E. Macovschi afirmă că: „protoplasma vie este alcătuită din două feluri distincte de materie, formate din aceleași materiale — materia vie și materia nevie —, care se întrepătrund și se află în relații de coexistență funcțională."

Se știe că materia vie se formează din asimilarea multor substanțe ale materiei nevii. Structura ei specială, sau biostructura, imprimă întregii protoplasme o comportare biochimică.

Procesele care se desfășoară în materia nevie a protoplasmei alcătuiesc *biochimismul* ei, pe cînd cele care au loc în materia vie, constituie *metabolismul* ei.

O nouă definiție a asimilației ar fi „integrarea substanțelor chimice în structura materiei vii", iar a dezasimilației „ieșirea lor din structura viului." Nu trebuie să confundăm însă structura materiei vii cu structura componentelor ei chimice. Materia vie nu este o „entitate aditivă", ci un întreg cu însușiri și calități proprii.

Pentru o sumară orientare, prezentăm componența chimică medie a protoplasmei. Procentual ea se prezintă în felul următor: apă 85%, proteine 10%; ADN=0,4%, ARN=0,7%; lipide=2%; alte substanțe organice 0,4% și substanțe anorganice 1,5%.

Apa nu este un mediu pasiv, un suport pentru desfășurarea activității metabolice. S-a văzut că, integrată în materia vie, apa capătă însușiri noi, funcții complexe. Medicul și biochimistul A. Szent-Györgyi (1893—1986), referindu-se la rolul apei în procesele biochimice, afirmă: „... materia vie apare ca un sistem de apă și substanță organică, formînd o unitate singulară, inseparabilă, un sistem asemănător rotițelor dintr-un ceasornic".

În organism, apa mai are și alte funcții. Ea reprezintă sursa cea mai importantă de H^+ și OH^-, entități indispensabile în numeroasele reacții metabolice. Avînd o căldură specifică mare, apa se încălzește și se răcește anevoios,

evitîndu-se astfel încălzirea sau răcirea bruscă a organismelor, variațiile externe ale temperaturii fiind atenuate puternic în organism.

*

Viața este o formă de mișcare și organizare a materiei, concretizată prin apariția sistemelor biologice în forma lor primară. Trăsăturile fundamentale ale acestor sisteme sînt determinate de existența unor anumite substanțe: hidrați de carbon, grăsimi, proteine, acizi nucleici etc.

Dacă am vrea să explicăm originea vieții, ar trebui să explicăm mai întîi cum au apărut acești compuși. Se știe că în prezent sînt sintetizați în interiorul organismelor, deci presupun deja existența vieții (apar pe cale biogenă). Asta presupune că, inițial, ei au apărut pe alte căi, abiogene. Cînd se vor elucida toate întrebările privitoare la aceste căi, pe care știința trebuie să le găsească și să le reconstituie, se va realiza un cîștig uriaș pentru omenire. Atunci vom ști cine sîntem noi și ce căutăm în univers.

Trăsătura generală a constituenților lumii vii este faptul că toți, fără excepție, sînt compuși ai carbonului.

Ipoteza lui A. I. Oparin, biochimist sovietic, privind originea vieții, are în centrul ei această idee. Cu toate că, principial, ipoteza este general acceptată, ea se deosebește de la un autor la altul, privind interpretarea diferitelor detalii ale procesului. Întregul proces care pornește inițial de la formarea carbonului ca element chimic, a primilor săi compuși, și duce la apariția primelor sisteme biologice, s-a desfășurat în timp foarte, foarte îndelungat. Originea abiogenă a substanțelor organice de multiple grade de complexitate pe suprafața Pămîntului este un rezultat al evoluției materiei anorganice.

Ultimele cercetări experimentale pornesc de la ideea că, dacă se reconstituie componența chimică a atmosferei primitive, din epocile îndepărtate, și se utilizează surse de energie care puteau fi găsite atunci, s-ar putea obține sinteza substanțelor organice pe cale abiogenă sau „nefermentativă".

În acest scop, primele experiențe s-au făcut în anul 1953 de Stanley J. Miller (n. 1918), biochimist american. El a reprodus sinteza abiogenă a aminoacizilor în condiții de laborator, care au imitat starea atmosferei terestre primitive. Cum a procedat? A pornit de la ipoteza despre care s-a amintit anterior, a lui A. I. Oparin, privind al-

cătuirea atmosferei primitive. Timp de o săptămînă a supus un amestec gazos descărcărilor electrice generatoare de radiații ultraviolete. Amestecul avea următoarea compoziție: 13% hidrogen, 26% metan; 26% amoniac; 35% vapori de apă. Gazele au fost ținute într-un balon de 5 l, la temperatura de 60°C. Analizînd gazele rezultate și lichidul format s-a ajuns la descoperirea unor compuși noi, pe lîngă cei inițiali. Printre ei amintim: N_2 CO, CO_2, acid cianhidric, uree, precum și numeroși aminoacizi ca glicocolul, alanina, glicina, acidul glutamic, acidul asparagic (sau aspartic).

Experiențele lui Stanley Miller au dus la concluzii deosebit de importante. S-a dedus că primii produși care se sintetizează în prezența descărcărilor electrice ar fi aldehide și acidul cianhidric. Din sinteze organice știm că acest acid este un produs intermediar, întîlnit frecvent.

Repetîndu-se aceste experiențe în prezența oxigenului, reacțiile amintite anterior nu s-au produs. Deci, atmosfera primitivă era reducătoare.

Cercetătorii A. Pasînschi și T. Pavlovskaia, aprofundînd experiențele, au urmărit să reproducă oceanul primitiv, pentru a vedea care va fi reacția substanțelor organice în apă. În acest sens, au început experimentările cu substanțe organice simple, de tipul celor apărute în experiențele lui Miller. S-au adoptat multiple variante, iar metoda folosită a fost iradierea cu radiații ultraviolete a unor soluții de aldehidă formică sau aldehidă acetică. Un alt grup de soluții iradiate l-au format clorura de amoniu sau azotatul de amoniu.

Evident, s-au obținut numeroși compuși. Printre ei citām numeroși aminoacizi (arginina, alanina, lizina, serina, triptofanul etc.), ureea și urotropina, indolul și derivați de-ai lui, acizi organici (acetic, formic, propionic).

Schimbîndu-se modalitatea de iradiere, folosindu-se electroni cu energia apropiată de cea a radioactivității naturale, s-au obținut baze purinice și pirimidinice. Ideea și experiențele sînt semnate de cercetătorul american Cyril Ponnamperuma.

Deceniul trecut a adus noi descoperiri în acest domeniu. Se înțelege, condițiile experimentării au fost mai complexe, folosindu-se acțiunea radiațiilor ultraviolete și gama pentru iradierea soluției de aldehidă formică. Astfel s-au obținut pentozele: riboza și dezoxiriboza. A fost primul pas în apariția unor compuși esențiali ai acizilor nucleici.

În alte experiențe s-a pornit de la nucleotide și s-au obținut lanțuri de nucleotide.

Pornind de la aceste variate substanțe organice cu molecule relativ simple, după un proces îndelungat s-a ajuns la apariția primelor sisteme vii. În acest sens, amintim pe scurt, experiențele biochimistului american S. W. Fox care a obținut numeroase polimerizări de aminoacizi folosind căldura ca sursă de energie. Una din numeroasele sale experiențe a dus la formarea proteinoizilor. Ce sînt aceștia? Cum s-au obținut? S-a pornit de la acizii aspartic și glutamic și, aplicîndu-se metoda amintită, s-au obținut copolimeri cu greutate moleculară foarte mare, cuprinsă între 5 000 și 25 000. Datorită asemănărilor cu proteinele au fost numiți proteinoizi. În ce constau asemănările? S-a demonstrat că au însușiri nutritive. În urma experiențelor „in vivo" și „in vitro" s-a observat că ei sînt hidrolizați de proteaze, fragmentele rezultate fiind încorporate în țesuturi. Structura proteinoizilor este ordonată. Dar, spre deosebire de proteinele adevărate, proteinoizii nu posedă structură helicoidală și nu au activitate antigenică.

Faptul deosebit de important de semnalat în experiențele lui Fox îl constituie tocmai „obținerea structurilor ordonate", fără a se folosi în prealabil un substrat ordonat. Cine a determinat ordinea? Cine alții dacă nu aminoacizii, care se implică în proces cu structura și funcțiile proprii!

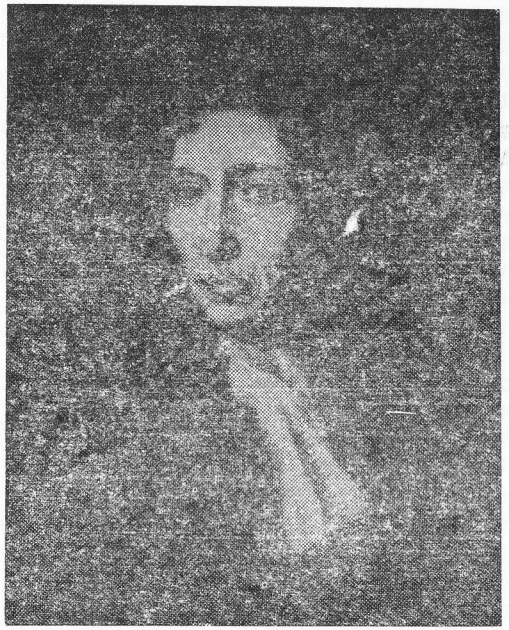
*

Celula este unitatea fundamentală, structurală, funcțională și genetică a tuturor organismelor vii, vegetale și animale. Ea poate exista singură, sau în grup, formînd țesuturi. Celula, ca unitate de bază structurală, poate fi asemuită cu atomul, unitatea fundamentală a materiei.

Primele date despre celulă le deținem din secolul al XVII-lea, cînd anatomistul italian Marcello Malpighi a lansat noțiunea de: „utriculi" — celula de mai tîrziu.

Celula organismelor vii e alcătuită din nucleu, citoplasmă și membrană. După cum nucleul atomului e constituit din neutroni și protoni, nucleul celulei este format și el din diferite părți componente care se vor menționa mai departe. După cum unul sau mai mulți atomi formează o moleculă, celulele organismelor vii au funcție oarecum asemănătoare, fiind unite în țesuturi.

Cercetările din domeniul celulei vii cuprind aproape



R. BOYLE

două secole, tehnica microscopiei avînd un rol însemnat în investigarea celulelor animale și vegetale.

Anatomistul Malpighi a arătat cum vasele capilare fac legătura între artere și vene, iar în această descriere a prezentat „funcțiunile mici" (celulele de mai tîrziu), numite utriculi. Profesor la Pisa și bun prieten cu matematicianul Borelli care l-a încurajat în cercetările sale, Malpighi a publicat multe lucrări cu observații anatomice.

Patru ani mai tîrziu, fizicianul englez Robert Hooke (1635—1703), autorul legii elasticității, a dat primele date despre celulă în urma investigării acesteia la microscop. Hooke era și un mare pasionat de optică, încă de pe vremea cînd era la Oxford, perioadă în care a fost asistentul lui Robert Boyle. Datele furnizate de el nu se refereau în special la celulă, ci mai ales la ce a observat la microscop, studiind o porțiune dintr-o plantă.

Naturalistul olandez Anton Van Leeuwenhoek a fost și el preocupat din copilărie de optică, studiind cu mult interes lentilele. Deși nu a avut vreun plan în investigațiile sale, capacitatea de observație l-a condus spre multe descoperiri. În anul 1668 el a extins demonstrația lui Malpighi referitoare la vasele capilare din sistemul circular, observînd la microscop circulația globulelor roșii. De asemenea, el a demonstrat că sîngele nu fermentează în organism.

Cu ajutorul microscopului, Leeuwenhoek a descris spermatozoizii de cîine, iepure, pește și în final pe cei ai omului. Această investigație l-a condus la lansarea teoriei potrivit căreia spermatozoidul conține un om în miniatură, care se dezvoltă în timpul perioadei embrionare. După ani de cercetări la microscop, în 1715, a semnalat celula, specificînd vag unitatea de bază (structurală) a ei. Se știe că toate celulele au la început o formă globulară, apoi și-o modifică în funcție de rolul lor fiziologic, devenind cilindrice, cubice, fusiforme etc.

Dintre componentele fundamentale ale celulei *(citoplasma, nucleul* și *membrana), citoplasma* este o masă celulară cu aspect de sistem coloidal, în care mediul de dispersie e apa, iar faza dispersată un ansamblu de mici organisme care se găsesc într-o mișcare browniană. Citoplasma se mai numește *protoplasmă,* potrivit denumirii date în 1839 de fiziologul ceh Johannes Evangelista Purkyně (1787—1869). Acesta a semnalat existența protoplasmei, ca urmare a investigațiilor sale cu ajutorul microscopului, încă din 1825. Spirit investigator, patriot și poet, fiziologul ceh a deschis direcții noi de studiu prin multele sale descoperiri: glandele sudoripare ale pielii și canalele excretoare, neuronii din cortexul cerebral (celulele Purkyně) precum și faimoasele „imagini Purkyně" care se referă la studiul oftalmologic.

Botanistul german Hugo Von Mohl (1805—1872), cel care în 1835 a descris diviziunea unei celule, s-a ocupat îndeaproape de protoplasmă. El a indicat protoplasma ca fiind substanța din corpul celulei (1846), insistînd asupra descrierii ei în lucrarea *Celula vegetală,* care cuprinde principii ale anatomiei și fiziologiei celulei vegetale.

Despre protoplasma celulei animale avem date de la zoologul francez Felix Dujardin (1801—1860). Publicînd în 1841 o lucrare despre protozoare, a descris masa celulară, pe care a numit-o „sarcod". El are meritul de a fi dat o clasificare a protozoarelor încă din perioada cînd era profesor de botanică și zoologie la Universitatea din Rennes.

Nucleul este cel mai mare corpuscul din citoplasmă. În general, forma lui respectă forma celulei în care se găsește. Celulele pot fi uninucleate sau polinucleate (cele din fi-

bra musculară striată). Hematia adultă este anucleată. Structural, nucleul conține o membrană nucleară dublă și carioplasma (care prin granulațiile fine de nucleoproteină conține acid dezoxiribonucleic, acid din care se formează cromozomii la începutul diviziunii celulare). Deci nucleul este purtătorul mesajului genetic al fiecărei celule.

Italianul Felice Fontana (1730—1805), observînd la microscop nucleul unei celule, în 1780, îl definește în termeni apropiați de definiția dată azi de histologi, nucleul fiind un compartiment celular înconjurat de o dublă membrană poroasă. Cincizeci de ani mai tîrziu, botanistul scoțian Robert Brown (1773—1858), descoperitorul mișcării particulelor din soluție, mișcare care-i poartă numele, a descoperit și nucleul celulei, studiind mai multe plante aflate în colecția Muzeului Britanic. El a fost cel care a numit acest corpuscul din citoplasmă „nucleu".

Membrana celulară este formată din diferențierea citoplasmei la periferia celulei. Ea intervine în schimbările dintre celule și mediul extern, avînd permeabilitate selectivă.

Toate datele descoperite în legătură cu celula animală sau vegetală au fost cumulate în așa-numita *Teorie celulară* (1838). Meritul elaborării acestei teorii îl au doi cercetători germani: botanistul Matthias J. Schleiden (1804—1881) și zoologul Theodor Schwann (1810—1882). M. J. Schleiden a enunțat în 1838 teoria unitară a celulei vegetale. El a trăit într-o epocă în care oamenii de știință se străduiau să descrie și să clasifice fenomenele observate. Bazîndu-se pe descoperirea lui Robert Brown din 1831, referitoare la nucleul celulei, și-a dezvoltat propriul concept despre celulă și originea ei. A considerat celula ca fiind o unitate individuală a plantelor, iar plantele multicelulare erau considerate de Schleiden ca o colonie de celule individuale. Creșterea plantelor, după Schleiden, consta în producerea de noi celule care apoi se dezvoltau. El considera că noile celule își au originea în nucleul celulelor bătrîne. Abia după 30 de ani, datorită dezvoltării tehnicii microscopului, s-a văzut adevăratul rol al nucleului în acest proces.

M. J. Schleiden a realizat numeroase studii de embriogeneză a plantelor, dar datorită firii sale violente, cele mai multe dintre acestea conțin adevărate polemici la adresa altor cercetători.

Celălalt autor al primelor date referitoare la teoria

celulară, zoologul Theodor Schwann, a studiat în special celula animală. A publicat în 1838 lucrarea *Investigații microscopice ale structurii și creșterii plantelor și animalelor*, în care a arătat că *atît plantele cît și animalele sînt alcătuite din celule*, care sînt unități elementare. T. Schwann a fost asistentul lui Johannes Müller (1801—1858), un binecunoscut fiziolog.

Johannes Müller, examinînd țesuturile bolnave, în 1835, a studiat la microscop celula, investigînd în special celula vegetală. El este autorul tratatului de fiziologie umană apărut în două volume, în anii 1833—1840, tratat din care au studiat generații întregi de medici. Müller i-a fost profesor și antropologului german Rudolf Virchow, care a adus însemnate completări *Teoriei celulare*, prin enunțul său din 1858: „Omnis cellula e cellula", adică, orice celulă derivă din alta.

A. Studitski scria: „Teoria celulară a lui Schwann este una din cele mai mari realizări ale științei secolului al XIX-lea".

Un alt compatriot de-al lor, anatomistul Max. J. Schultze (1825—1874), studiind la microscop protoplasma protozoarelor, a definit celula ca o „bucățică" sau „cocoloș". Studiind celulele din terminațiile nervoase ale ochiului, urechii și nasului, el a contribuit prin descoperirile sale la o nouă înțelegere a structurii și funcțiilor fiziologice ale celulei.

Din cele relatate anterior, reiese că în secolul trecut cele mai multe preocupări în legătură cu celula le-au avut biologii germani. Spre sfîrșitul secolului însă, în 1898, biologul italian Camillo Golghi a identificat niște formațiuni în citoplasma celulei, care poartă numele de: „aparatul Golghi" (sau corpusculii Golghi), cu rol în elaborarea produselor de secreție ale celulei. C. Golghi a fost mult timp profesor de histologie la Universitatea din Pavia și a elaborat multe detalii histologice ale sistemului nervos, introducînd metode de investigații ale structurii celulei cu ajutorul unor săruri de argint.

Pînă la sfîrșitul secolului al XIX-lea s-au cunoscut o mare parte din aspectele importante ale morfologiei și fiziologiei celulare. Datorită noilor tehnici de investigare și a noii științe apărute, *citologia*, celula apare azi ca o realitate de „ultrastructură și de mecanisme biologice fundamentale, prezentate într-o remarcabilă uniformitate".

Contribuții deosebite în studiul celulei, mai ales în cel al citoplasmei, a avut savantul american de origine română, George Emil Palade. Născut în 1912 la Iași, a dat dovadă încă din tinerețe de aptitudini deosebite pentru studiul de laborator, meticulos, al biochimiei celulare. A absolvit Facultatea de medicină din București, în 1935, iar cinci ani mai tîrziu devine doctor în științe. Un timp a lucrat în clinica profesorului N. Gh. Lupu, apoi a plecat în S.U.A., unde a funcționat ca cercetător la Departamentul de biologie celulară al Institutului Rockefeller din New York. Din 1973 este profesor de biologie celulară a Universității Yale. A obținut multe titluri științifice, printre care cel de Membru al Academiei Naționale de Științe din S.U.A., Membru al Academiei Republicii Socialiste România — din 1974, același an cînd i s-a decernat Premiul Nobel.

G. E. Palade rămîne în istoria științei prin cercetările sale din domeniul structurii citoplasmei, a originii și biosintezei membranelor intracelulare. A demonstrat că „particulele" din citoplasmă, numite în acea perioadă și „corpusculii lui Palade", sînt formațiuni granulare dense cu dimensiuni de 0,1 μm, bogate în acid ribonucleic. Ulterior au fost denumite ribozomi.

*

Glucoza constituie o sursă de energie universală atît pentru plante cît și pentru animale. În utilizarea ei se poate vedea remarcabila unitate dintre viețuitoarele Terrei, care trece dincolo de deosebirile de aspect dintre o floare, un cățel sau om.

Această unitate a oferit oamenilor de știință posibilitatea studierii proceselor vitale complicate care au loc în om, folosind ca material ființe inferioare, ca algele, sau cobaii. Astfel, cercetătorii au arătat că energia rezultată din descompunerea glucozei este folosită de celule pentru formarea unor compuși instabili care sînt descompuși, la rîndul lor, sub controlul unor enzime, energia rezultată fiind folosită în alte procese care au loc în celule (sintetizarea proteinelor prin combinarea aminoacizilor și eliminarea apei).

Un compus important de acest tip este trifosfatul de adenozină (ATP), o nucleotidă prezentă în celule, mai ales în cele musculare.

Dar ce sînt aminoacizii? Cînd au fost descoperiți?

EMIL FISCHER

Primul aminoacid a fost descoperit de naturalistul francez Henri Braconnot (1780—1855), în 1818. El se numește *pectină* și face parte dintre glucide; la fel ca și *glicina*, izolată doi ani mai tîrziu, tot de el, din hidrații de gelatină.

Primele cercetări pentru descifrarea alcătuirii proteinelor au fost făcute de chimistul german Emil Herman Fischer. Acesta s-a născut în 1852 într-o localitate din Prusia, Euskirken. Fiind singurul băiat care a supraviețuit, tatăl său l-ar fi vrut om de afaceri ca să continue tradiția familiei. Dar tînărul Emil a dovedit reale aptitudini pentru studii, fiind foarte inteligent, tenace, meticulos și perseverent în studiul științelor exacte. Deși a terminat școala cu diplomă de merit, a fost obligat de familie să intre în domeniul sinuos al afacerilor. Și-a manifestat ușor și repede slaba aptitudine, așa încît tatăl său a fost de acord să se reîntoarcă la preocupările științifice.

La început a fost studentul lui Kekulé la Universitatea din Bonn, apoi a studiat la Strasbourg, avîndu-i profesori pe Baeyer și Kundt. După ce și-a luat doctoratul, în 1874, și-a dedicat viața profesională studiului diferitelor aspecte ale chimiei organice.

În 1875, Fischer a arătat cum hidrazina poate fi folosită la separarea și indentificarea diferitelor tipuri de zahăr din amestecurile impure. Obținînd succese, a fost solicitat de Baeyer la Universitatea din Erlanger — unde a făcut primele observații asupra stereochimiei. Apoi a studiat purinele, elucidînd structura acestora în detaliu, legînd-o de mecanismul vieții. E. Fischer a arătat că purinele (constituenți ai acizilor nucleici) sînt molecule-cheie în țesuturile vii.

Cîțiva ani mai tîrziu, în 1892, chimistul german a fost solicitat de Universitatea din Berlin, ca succesor al lui Hofmann.

Deși în 1902 i s-a acordat Premiul Nobel, viața științifică a lui E. Fischer și-a continuat linia ascendentă. Următorii ani a manifestat interes în studiul moleculelor complicate ale proteinelor, arătînd modul în care aminoacizii se combină în molecula proteică, precum și metoda de legare a acestora. Astfel, în 1907, a „construit" o moleculă proteică alcătuită din 18 unități de aminoacizi. Experimentînd-o, a arătat că enzimele digestive o atacă la fel ca pe o proteină naturală.

E. Fischer a murit în 1919, la Berlin, după o perioadă de frămîntări și implicații chiar în viața politică a Germaniei acelei perioade.

Astfel marea descoperire a lui Fischer a fost că proteinele sînt formate din aminoacizi și totodată a efectuat hidroliza lor. Descoperirile ulterioare au demonstrat că, din multitudinea de aminoacizi existenți, viața a selectat doar 20, din care menționăm:

Glicina, reprezentată prin *gli*, alanina sau *ala*, valina sau *val*, leucina sau *leu*, izoleucina sau *izo*, fenilalanina sau *fen*, prolina sau *pro*, triptofanul sau *tri*, serina sau *ser*, treonina sau *tre*, metionina sau *met*, asparagina sau *asp*, acidul glutamic sau *glu*, cisteina sau *cis-S*, tirozina sau *tir*, histidina sau *his*, lizina sau *liz* și arginina sau *arg*.

Fischer a demonstrat că aminoacizii proveniți din hidroliza proteinelor, prin recombinare alcătuiesc un grup de substanțe numite *peptone* (sau peptide). Apare o legătură covalentă, numită legătură peptidică, rezultată din reacția părții acide a unui aminoacid cu gruparea aminică (bazică) a altuia.

Legătura peptidică permite combinarea a doi sau mai mulți acizi aminați pentru a forma lanțurile de aminoacizi. După cum s-a menționat, E. Fischer a sin-

N. L. VAUQUELIN

tetizat peptide care aveau într-un lanț pînă la 18 aminoacizi.

Aminoacizii se pot lega între ei prin gruparea acidă sau bazică. Astfel apar polipeptidele izomere. Numărul izomerilor posibili crește exponențial (Abderhalden).

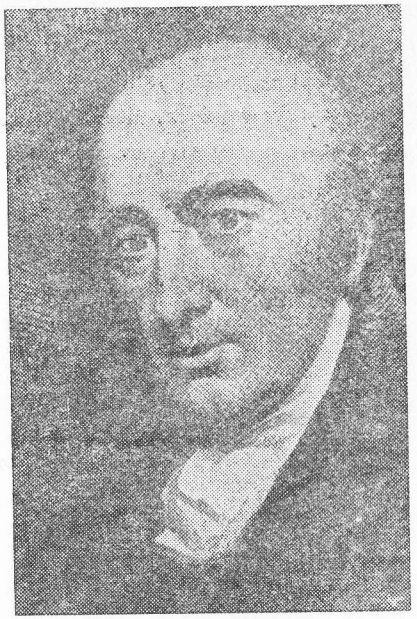
Biochimistul englez R. Synge a calculat, în 1953, cîți izomeri ar putea forma lanțul de 288 acizi aminați, alcătuit din 12—20 aminoacizi diferiți. A ajuns la o cifră fabuloasă: 10^{300}.

„Existența a numai cîtorva milioane de proteine a fost suficientă pentru crearea de către natură a tuturor viețuitoarelor prezente și trecute" (Clements, p. 126).

Informații despre structura moleculelor proteice se obțin din succesiunea sau secvența diverșilor aminoacizi în lanțurile peptidice. Redăm pe scurt o motivare a numelui dat unor aminoacizi și autorii descoperirii unora dintre ei.

H. Braconnot, pe lîngă alți aminoacizi a descoperit și *leucina*, de culoare albă, izolată mai întîi sub formă de cristale; *izoleucina* e un izomer al leucinei.

Referitor la descoperirea leucinei, unele surse îl atestă pe Proust ca fiind descoperitorul ei, în 1818.



W. WOLLASTON

Asparagina, găsită prima dată în asparagus, a fost descoperită în 1806, de chimiștii francezi J. B. Robiquet (1780—1840) și N. L. Vauquelin (1763—1829). Ultimul este și descoperitorul *lecitinei*, în 1811. *Cistina* a fost descoperită un an mai devreme, de chimistul englez W. Wollaston (1766—1828).

Valina a primit denumirea de la un compus cu care este chimic înrudită, anume acidul valeric. *Triptofanul* a primit denumirea de la englezescul „trypsin—appearing", pentru că apărea în fragmentul dintr-o moleculă proteică, care era scindată sub acțiunea enzimei tripsină. Serina a fost izolată din mătase (engl. *silk*); *treonina* e înrudită structural cu zahărul „treoza" *glutamina* a fost identificată în glutenul obținut din grîu; *lizina*, izolată din molecule proteice ce se scindau în subclasele lor; *histidina* izolată din proteinele tisulare; *arginina* din combinațiile argintului etc.

*

Se poate deduce ușor că o moleculă proteică are posibilitățile nelimitate de a participa la procesul vital, deoarece conține cîteva zeci de aminoacizi de fiecare tip.

Aceștia se pot repeta de cîteva ori în lanțul polipeptidic. Deși două proteine conțin aceleași douăzeci de tipuri de aminoacizi, ele diferă în funcție de cantitatea în care se găsesc ei în moleculă.

Să urmărim, de exemplu, numărul de molecule de aminoacizi, prezenți într-o moleculă de tripsină și una de lizozim. Tripsina este o enzimă secretată de pancreas, cu rol în hidroliza proteinelor, iar lizozimul este o enzimă care topește învelișul bacteriilor și se găsește în albuș de ou, lacrimi etc*.

Nr. crt.	*Aminoacizii*	*Numărul de molecule de aminoacizi prezenți într-o moleculă de:*	
		tripsină	*lizozim*
1.	Alanină	—	10
2.	Arginină	2	11
3.	Acid aspartic	41	20
4.	Acid glutamic	28	4
5.	Cisteină	2	—
6.	Cistină	4	10
7.	Glicocol	29	11
8.	Histidină	2	1
9.	Izoleucină	28	6
10.	Leucină	27	9
11.	Lizină	2	6
12.	Metionină	4	2
13.	Fenilalanină	13	3
14.	Prolină	15	2
15.	Serină	40	10
16.	Treonină	28	7
17.	Triptofan	4	8
18.	Tirozină	16	3
19.	Valină	21	6
r. total de molecule de aminoacizi		306	129

Este o muncă titanică, deosebit de laborioasă, pentru stabilirea tipurilor de aminoacizi și frecvența repetării lor

* V. Gheție: *Fără proteine nu există viață*, Editura Științifică, 1967.

într-o singură moleculă de proteină. Merite mari în acest domeniu îl au chimiștii englezi H. Martin și R. Synge. Aceștia, în plin război mondial, au pus bazele cromatografiei pe hîrtie, metodă folosită și astăzi în chimie și biochimie. Marea descoperire, care a îndepărtat obstacolul principal în cercetarea structurii proteinelor, a avut loc în 1943. După nouă ani de cercetări, cei doi englezi zîmbeau fericiți în capitala Suediei. Nu e greu de ghicit că răsplata muncii lor a fost chiar marele „trofeu", Premiul Nobel!

Metoda cromatografică permite și determinarea cantității în care aminoacizii se găsesc în molecula respectivă de proteină. Apoi, cu ajutorul greutății moleculare a proteinei, precum și a aminoacizilor conținuți, se poate calcula cîte molecule de aminoacizi există în respectiva moleculă de proteină. Tabelul prezentat anterior reflectă astfel de date.

Dar, determinarea compoziției proteinei în aminoacizi nu explică „adevărata ei funcție biologică, și anume, de ce o proteină este o enzimă, alta hormon, iar alta toxină" (K. Bailey, biochimist american).

Un nou pas ar fi determinarea succesiunii sau a secvenței aminoacizilor în molecula proteică. Aici, munca chimistului analist este anevoioasă, necesită multă răbdare, pentru că experiențele se repetă de nenumărate ori.

Biochimistul american de origine franceză Vincent du Vigneaud (n. 1901) a încercat să determine structura chimică a unor hormoni proteici cu rol în reglarea contracției mușchilor netezi — ocitocina și a presiunii sîngelui — — vasopresina.

Ambii hormoni sînt alcătuiți din opt molecule de aminoacizi, dintre care doar doi sînt caracteristici, iar ceilalți șase sînt comuni. Zece ani i-au trebuit lui Vincent du Vigneaud pentru aflarea secvenței aminoacizilor. Zece ani de muncă migăloasă, istovitoare, plină de îndoieli, incertitudini, renunțări și reveniri. Este un mare noroc că după o muncă atît de îndelungată, bazată în primul rînd pe pasiune și pe dorința de a lăsa ceva omenirii, rezultatul a fost încununat de izbîndă. Din păcate, de multe ori nu se întîmplă așa; zile, luni, ani de cercetări, experimentări migăloase se soldează cu eșecuri. Mintea care a avut ideea deosebită nu e ajutată de „șansă" în concretizarea ei, iar cercetătorul rămîne un anonim, murind înfrînt, necunoscut, într-un laborator oarecare. Și tot așa, dintr-o pură întîmplare se poate ajunge uneori la descoperiri epocale.

Bazîndu-se pe ideea celui pe care norocul l-a ocolit, un alt experimentator, ocrotit de zîmbetul binevoitor al șansei și nu de puține ori ajutat de bani, ajunge mai ușor sau mai repede la cununa cu lauri.

Din fericire, după cum spunea Pasteur: „norocul nu surîde decît spiritelor pregătite." iar du Vigneaud a întrunit toate condițiile, bazate pe munca lui în primul rînd. În 1955 i s-a decernat Premiul Nobel, pentru multe descoperiri pe tărîmul fertil al biochimiei: în 1939 a preconizat studierea proceselor biologice prin marcarea cu ajutorul unor substanțe sulfurate; în 1940 izolează din ficat vitamina H, iar în 1954 sintetizează ocitocina.

Ocitocina și *vasopresina* au o compoziție aproape identică în ceea ce privește compoziția aminoacizilor. Mica deosebire existentă în structura lor face ca fiecare să aibă acțiune specifică, din punct de vedere hormonal.

Structural, ele arată în felul următor:

Ocitocina:

Gli—*Arg*—Prol—Cist—Asp—Glu—*Fala*—Tir.

Vasopresina:

Gli—*Leu*—Prol—Cist—Asp—Glu—*Ileu*—Tir.

Deși doar doi aminoacizi diferă, repercusiunile funcționale sînt multiple. Am semnalat anterior că acești doi hormoni lucrează la niveluri diferite. La același nivel au o acțiune contrară. Astfel, ocitocina scade tensiunea arterială prin producerea dilatării vaselor pielii și a mușchilor, în timp ce vasopresina determină creșterea presiunii sanguine prin contracția capilarelor.

Faptul că au o secvență identică, formată din patru aminoacizi, (prol—cist—asp—glu) e oglindită într-o funcție comună: ambii hormoni favorizează secreția laptelui.

S-a afirmat, pe bună dreptate că „chimia biologică este în primul rînd biochimia substanțelor proteice". Toate enzimele sînt proteine, ca și o mare parte dintre hormoni. Astfel, pancreasul secretă insulină, cei trei lobi ai hipofizei „aruncă în sînge hormoni proteici," tiroida secretă tireoglobulină, iar paratiroida produce parathormon.

Revenind la cercetătorii nefavorizați de șansă, considerăm nimerit a aminti activitatea profesorului Haralamb Vasiliu (1880—1953) de la Universitatea din Iași. El a văzut „cu ochii minții", încă din 1936, o moleculă de proteină, descriind-o ca fiind așezată în spațiul tridimensional. Modelul prezentat în revista Institutului Agronomic din Iași „Lucrările laboratorului de chimie agricolă",

în articolul cu titlul „Asupra configurației moleculare a materiilor albuminoase, grase și a hidraților de carbon", arată o moleculă proteică cu așezarea în spirală a lanțului polipeptidic. Bazîndu-se pe extrem de sărace date roentgenografice, el calculează distanța dintre două spire ca fiind 2 Å, iar diametrul cilindrului care ar cuprinde spirele în spațiu, de 8,6 Å.

Biochimistul A. E. J. Butenandt de la Universitatea din München confirmă importanța intuiției lui H. Vasiliu ca fiind ... „foarte originală pentru acel timp și care merită o considerație istorică specială".

Potrivit literaturii de specialitate, noi știm că așezarea spațială în spirală a catenelor polipeptidice a fost intuită în 1950 și de chimistul Linus Pauling (n. 1901), laureat al Premiului Nobel pentru chimie în 1954, și pentru pace în 1962.

Astăzi s-a arătat că „elicea lui Pauling" este prezentă în radiografiile multor proteine, ca: insulina, hemoglobina, lizozima (lizozimul), albumina din ou sau cea din ser etc. Deci, putem afirma că forma spiralată e modelul arhitectonic al proteinelor naturale, sau, mai corect spus, al celor mai multe dintre aceste proteine, pentru că există unele care n-au structură elicoidală.

Atît modelul empiric al lui Vasiliu, cît și cel elaborat al lui Pauling așază resturile radicalice *R* din catenele polipeptidice laterale spre exteriorul spiralei, Vasiliu afirmînd că, prin legarea reciprocă a acestora „se formează o structură compactă în formă de tub". Se înțelege că acest model își are imperfecțiunile sale, dar să nu uităm că a fost descris în 1937, iar dacă el ar fi fost cunoscut în lume de pe atunci ar fi impulsionat cercetările anevoioase în domeniul determinării structurii proteinelor. Din păcate, această teorie a avut nenorocul să „moară" între foile unei obscure reviste ieșene, fără să aducă notorietatea binemeritată descoperitorului ei.

*

Se știe că o categorie aparte de proteine o formează gamaglobulinele. Din această familie fac parte anticorpii.

Există încă destule controverse referitor la raportul dintre gamaglobuline și anticorpi. Astfel, lipsa de anticorpi în organism se poate manifesta prin pneumonii, sinuzite, septicemii, meningite etc., care se ameliorează prin administrare de gamaglobuline, nevindecîndu-se prin

administrarea antibioticelor. Participînd la fenomenele de imunitate, gamaglobulinele se numesc imunoglobuline.

Istoria anticorpilor a început la sfîrșitul secolului trecut, dacă ne referim la date scrise.

În anul 1877, medicul francez Maurice Raynaud (1834—1881) arăta că se poate obține o vindecare a variolei la vacile bolnave, dacă acestea sînt injectate cu un anumit ser. Acest ser se obține prin inocularea sîngelui viteilor cu variola vacilor deja atacate de boală.

Zece ani mai tîrziu, biologul și imunologul rus Ilia Ilici Mecinikov (1845—1916), laureat al Premiului Nobel în 1908, a semnalat următoarele: „bacilii cărbunoși amestecați cu sîngele oilor imunizate împotriva cărbunelui, nu produc boala dacă sînt inoculați unor animale sănătoase".

Un an mai tîrziu, medicul și fiziologul francez Charles Richet (1850—1935) a demonstrat vindecarea unor iepuri de casă injectați cu stafilococ, prin administrarea unui ser extras din sîngele unor cîini injectați în prealabil cu același germen. A fost ajutat în experiențe de compatriotul său P. Herricourt.

Tot în 1888, savantul român Victor Babeș (1854—1926), anatomopatolog și bacteriolog, observă următoarele: dacă unor cîini sănătoși li se administrează sînge de la cîini vaccinați antirabic, aceștia nu se mai îmbolnăvesc de turbare dacă sînt mușcați de animale bolnave. El a efectuat prima vaccinare împotriva turbării la Institutul antirabic din București, la 6 mai 1888. La acea dată, institutul era al treilea înființat în lume, de aceeași factură. Cîteva luni mai tîrziu, V. Babeș publică în „Annales de l'Institut Pasteur", despre cercetările asupra vaccinării antirabice.

Continuînd istoria scrisă a anticorpilor, ne oprim la Berlin, în 1890, unde se pun bazele seroterapiei. Cercetătorii „autori" sînt bacteriologul și imunologul german Emil Adolf von Behring (1854—1917) și bacteriologul japonez Shibasaburo Kitasato (1852—1931). În urma numeroaselor experiențe au constatat că, printr-un procedeu foarte simplu, copiii pot fi vindecați de difterie. Este vorba de vaccinare cu serul oilor imunizate cu toxină difterică. Principiului activ din ser i-au dat denumirea de antitoxină. Un an mai tîrziu, doi italieni, Tizzani și Cattani precipită antitoxinele cu diferite săruri, și observă că acestea acompaniază globulinele separate. Acesta a fost un

pas timid, un prim pas fără vreo finalizare certă, în demonstrarea raportului dintre anticorpi și globuline.

Datorită ravagiilor făcute de streptococi pe organisme de toate vîrstele, preocupările privind serul antistreptococic au fost multiple. În 1893, L. Rodhain găsește concentrate în fracțiunea globulinică proprietăți preventive ale serului antistreptococic.

Treptat, concluziile cercetătorilor referitoare la anticorpi și globuline, anume că ar fi una și aceeași proteină, și-au spus cuvîntul în 1930. Bacteriologii americani F. Breinl și F. Haurowitz au presupus că anticorpii sînt o globulină, care diferă însă de globulina serică normală, dar se formează în urma antigenului introdus în organism.

Cîțiva ani mai tîrziu, medicul și chimistul suedez Arne Tiselius (1902—1971) a fost preocupat de experimentarea anticorpilor pe o scară largă. A reușit (în 1939) izolarea lor în fracțiunea gamaglobulină. Tiselius are meritul de a fi realizat electroforeza, la capătul unei munci de aproape un deceniu. Cum a procedat? A pornit de la „serul sanguin uman", deci sîngele, și s-a folosit de un procedeu electric pentru separarea celor trei globuline distincte pe care le-a numit, potrivit obiceiului vremii, cu primele litere din alfabetul grecesc: alfa, beta și gama. Pentru modul cum și-a gîndit metoda, pentru modalitatea originală de investigație, Tiselius a adus o mare contribuție metodelor de experimentare a chimiei viului, primind Premiul Nobel în 1948.

Metoda electroforetică se bazează pe sarcina electrică a proteinei investigate, pe semnul și mărimea acesteia. Elementul de bază al experimentului îl constituie o hîrtie de filtru în care se creează un cîmp electric cu rolul de a împinge moleculele de proteină. Acestea migrează cu atît mai repede, cu cît au o sarcină electrică mai mare.

Linus Pauling a reușit să explice mai clar și mai simplu deosebirea dintre moleculele de anticorpi și cele de gamaglobuline. Timp de trei ani (1940—1943) a experimentat și a fundamentat o teorie valabilă și astăzi. Concluzia la care a ajuns el este că anticorpii se deosebesc de gamaglobuline datorită configurației spațiale a lanțului polipeptidic, și nicidecum datorită secvenței aminoacizilor.

Zece ani mai tîrziu, William Hammon (n. 1904), epidemiolog american, utilizează gamaglobulina în tratarea poliomielitei.

Există situații cînd „efectul biologic" al combinării anticorpilor cu antigenul este nociv pentru organism. Un exemplu binecunoscut în practica medicală este „icterul hemolitic al nou-născutului." Pe ce se bazează acest fapt? Unii oameni au în globulele roșii din sîngele lor un antigen de natură lipoproteică numit *Rh* (de la maimuța *Macaccus rhessus,* la care a fost descoperit în 1940), iar alții nu-l au (*Rh* negativ). Dacă mama nu-l are, iar fătul are *Rh* pozitiv, apare incompatibilitatea. Astfel antigenul *Rh* de la copil trece prin placentă în organismul mamei. Aici se fabrică rapid anticorpi împotriva antigenului *Rh* din globulele roșii ale corpului propriului copil. La sfîrșitul sarcinii, acești anticorpi sînt atît de numeroși încît, ajungînd în sîngele copilului (mama și fătul sînt încă un singur organism), îi distrug globulele roșii. Așa apare icterul hemolitic și moartea copilului la naștere sau la scurt timp după aceea.

Deci, anticorpii pot fi și dușmanii omului. Rămîn pe seama imunochimiei, o fiică a biochimiei, modalitățile prin care anticorpii să sporească rapid atunci cînd organismul o cere, dar și să dispară la fel de rapid cînd se ridică împotriva vieții.

În concluzie, se poate spune că pătrunderea unui germene infecțios în organismul animal determină apariția în sînge a unor proteine speciale, numite anticorpi. Din instinct, animalele își ling rănile, realizînd astfel, pe lîngă îndepărtarea mecanică a agenților infecțioși, și introducerea unei substanțe binefăcătoare în rană. Fără să-și dea seama, animalele folosesc saliva ca rol de tinctură de iod. Aici e vorba, de fapt, de lizozim, o proteină care se întîlnește și în albușul de ou, sucul gastric și chiar în lacrimi.

Descoperirea lizozimului în lacrimi a fost făcută de Alexander Fleming (1881—1955), bacteriolog englez, descoperitor și al penicilinei.

Redăm un citat din cartea lui A. Maurois *Alexander Fleming,* în care un colaborator mărturisește: „Din acel moment, timp de cinci săptămîni, lacrimile mele și ale lui (Fleming) au constituit principalul material de observație. Am cumpărat nu știu cîte lămîi ca să putem vărsa atîtea lacrimi! Laboranții erau condamnați și ei la cazna lămîiei. Într-o zi, Fleming, văzîndu-l pe unul dintre ei cu ochii foarte roșii i-a spus: „Ei bine, dacă plîngi destul, o să poți ieși curînd la pensie".

*

Bolile proteinelor sînt urmare a perturbării sintezei lor, deci sîntem nevoiți să implicăm și acizii nucleici, pe „matrița" cărora se sintetizează proteinele. Dar cine produce perturbarea sintezei?

În secolul trecut s-a creat patologia celulară, care afirmă că boala apare la nivel celular. Autor este binecunoscutul savant german Rudolf Virchow care, după ce inițiază studiul leucemiilor în 1845 publică, un deceniu mai tîrziu, *Patologia celulară, ca teorie fundamentată pe histologia fiziologică și patologică,* lucrare cu un larg răsunet nu numai în secolul trecut, dar și astăzi.

După un secol de la fundamentarea patologiei celulare, Linus Pauling a creat patologia moleculară, arătînd că moleculele se îmbolnăvesc atunci cînd, din diferite motive, structura lor se modifică și apar anomalii. Se cunosc îmbolnăviri ale proteinelor, enzimelor, polizaharidelor, acizilor nucleici etc.

Un exemplu clasic de boală moleculară la nivelul proteinelor îl constituie o boală a globulelor roșii numită *anemie drepanocitară.* În limba engleză boala se numește „sickle-cell anemia", adică anemia cu celule în formă de seceră, datorită faptului că eritrocitele primesc o formă de seceră. De ce? La această întrebare a răspuns foarte corect, în 1949, Linus Pauling. Din nou ne întîlnim cu marele chimist care, prin cîmpul larg al experiențelor și concluziilor sale legate de lumea viului, a devenit un celebru biochimist. Acesta este un nou exemplu menit să întărească ideea că, în ultimele decenii, chimia a cucerit largi tărîmuri din domeniul încă slab explorat al vieții.

O completare la întrebarea formulată anterior a dat-o biochimistul american S. Ingram, în 1958. Structura hemoglobinei explică totul. La omul adult hemoglobina este alcătuită din patru lanțuri polipeptidice, grupate două cîte două. Un asemenea lanț are la capătul N-terminal următoarea secvență:

Hemoglobina normală:

H_2N-Val-His-Leu-Tre-Prol-GLU-Glu-Liz

Hemoglobina anormală:

H_2N-Val-His-Leu-Tre-Prol-VAL-Glu-Liz

Deci, există doar o modificare aparent minoră. Celulele în formă de seceră au valină în loc de acid glutamic. Să nu uităm că aici e vorba doar de un rest de aminoacizi, iar hemoglobina are 574!

Un alt exemplu de boală moleculară îl prezintă proteinele Bence-Jones. Acestea sînt proteine anormale, deci apar doar la omul bolnav. Ele au reprezentat, totuși, o foarte mare surpriză pentru biochimiști. La o analiză amănunțită a lor s-a constatat că nu sînt altceva decît niște „așchii" de gamaglobuline. Aceste descoperiri s-au făcut abia în 1960, iar în urma lor nu se mai poate afirma cu certitudine că proteinele Bence-Jones sînt anormale. Apare, deci, firească întrebarea dacă îmbolnăvirea moleculei proteice nu se poate produce și prin alt mecanism decît acela care presupune modificări în compoziția sau secvența aminoacizilor. Este posibil ca anomaliile să fie provocate de legarea anormală a lanțurilor polipeptidice. Se știe cu certitudine astăzi că sinteza fiecărui lanț are un control genetic specific.

Unele ipoteze se referă la eventualele recombinări genetice.

*

Pornind de la ideea potrivit căreia „Fără proteine nu există viață" (V. Gheție), reținem importanța proteinelor pentru organismul animal și uman. Dacă urmărim diversele tabele afișate cam prin toate holurile clinicilor, tipărite în unele reviste de specialitate, articole etc., constatăm ușor că nevoia de proteină inclusă în alimentație variază în funcție de vîrstă, sex, anumite condiții fiziologice, zonă geografică etc. Dacă, de exemplu, un copil sub un an are nevoie de 30 g proteine pe zi, fetele cuprinse între 16—20 ani necesită 75 g, iar băieții de aceeași vîrstă 100 g.

Dacă ne-am ghida doar după tabelele amintite, am putea avea rezultate nedorite, pentru că aici nu se explică valoarea biologică a proteinelor. E ușor de dedus că aceasta variază foarte mult de la o proteină la alta.

Iată-ne, deci, din nou la întîlnirea cu aminoacizii, deoarece ei sînt răspunzători de importanța biologică a proteinelor. Așa s-a ajuns la o clasificare a acestora după importanța lor în organism.

S-au alcătuit trei mari grupe: aminoacizii esențiali, parțial esențiali și neesențiali. Din prima grupă fac parte aminoacizii care sînt sintetizați în organismul omului în cantități infime, sau nu sînt sintetizați de loc. Aceștia sînt: fenilalanină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, treonină, triptofan și valină. Aminoacizii parțial esențiali (arginina și histidina) sînt sintetizați într-un ritm atît de lent, încît organismul are nevoie de un supliment exterior. Aminoacizii neesențiali sînt sintetizați ușor de organism,

ei duc la satisfacerea nevoilor acestuia, fără a crea dificultăți în sinteză. Acești aminoacizi sînt: acidul aspartic, acidul glutamic, alanina, cisteina, citrulina, glicocolul, hidroxiprolina, norleucina, prolina și serina.

Cercetătorii americani L. B. Mendel (1872—1935) și Th. B. Osborne (1859—1929) au pus bazele clasificării mai sus menționate în urma unor experiențe efectuate în 1914. Au hrănit niște pui de șoareci masculi, timp de cîteva săptămîni, cu hrană care conținea proteine de diferite proveniențe. Au constatat că unele proteine asigurau o creștere ritmică, iar altele frînau această dezvoltare. S-a ajuns astfel la concluzia, firească, potrivit căreia, proteinele conțin aminoacizi care pot fi sintetizați de organism și aminoacizi care nu sînt sintetizați, deci trebuie introduși în organism prin hrană.

*

Pornind de la aminoacizi, ajungem cu gîndul la acizii nucleici, la celulă și, de ce nu, la embrion. O scurtă prezentare a etapelor parcurse de „pionierii științei despre embrion" nu ni se pare nepotrivită.

Cunoașterea vieții înainte de naștere a preocupat mințile oamenilor încă din antichitate. Dezlegarea tainelor embrionare a parcurs etape de căutări, rătăciri, izbînzi.

Cu cîteva milenii înaintea erei noastre a fost semnalată embriologia manifestată prin incubațiile artificiale practicate în Egipt, China, Grecia. Cunoștințele primitive, lacunare, referitoare la „ou sau găină", au stat la baza primilor pași în istoria embriologiei. Mulți dintre marii gînditori ai Eladei au formulat curioase concepții asupra dezvoltării embrionare. Astfel, Anaximandru (610—546 î.e.n.) susținea că ființele vii apar din „elementul" umed, evaporat de Soare. Anaxagora (500—428 î.e.n.), precum și Empedocle (490—430 î.e.n.), au făcut o legătură firavă între „sămînța paternă" și organismul nou creat. Cunoștințele atît de sărace de pe atunci l-au determinat pe Anaxagora să afirme un lucru ce pare naiv și curios astăzi: „Sperma conține păr, unghii, vase sanguine, tendoane, oase mici care se unesc și devin vizibile."

Totuși, trebuie să remarcăm și unele idei intuitive pline de previziune. Democrit (420—370 î.e.n.) susține că noul organism ia naștere prin amestecarea sămînței paterne cu cea maternă, iar Empedocle credea că starea sufletească a mamei poate influența dezvoltarea viitorului pui.

Legătura dintre lumea animală și om apare ca o concepție științifică pentru prima dată în culegerea de lucrări biologice *Corpus Hyppocraticum*, a marelui medic antic Hipocrat (460—377 î.e.n.). Apare aici compararea dezvoltării embrionului de găină cu dezvoltarea embrionului uman.

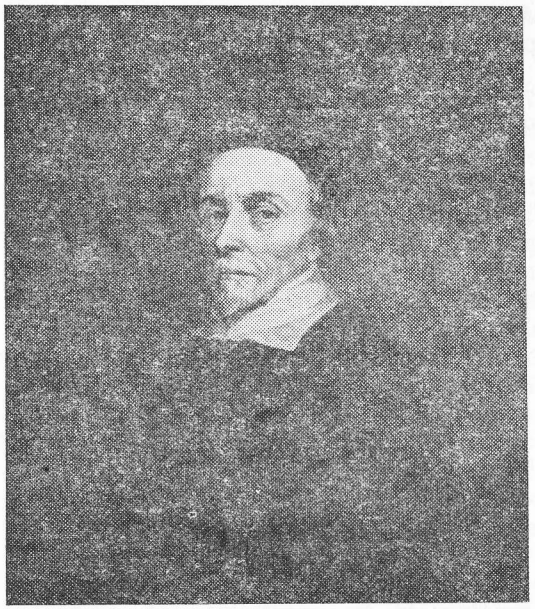
Nu putem să-i părăsim pe gînditorii Greciei antice fără a aminti de celebrul Aristotel (384—322 î.e.n.), mai ales că acesta, prin rigurozitatea și spiritul său științific a arătat și felul în care embrionul obține substanțe nutritive de la organismul matern. El scria că: „Vasele ombilicale se prind de uter ca rădăcinile plantei prin care aceasta își trage hrana". Pentru justețea observațiilor sale a fost considerat „primul embriolog", deși teoria sa, purtînd amprente vizibile ale gîndirii sale filozofice, are mari lacune. De pildă, Aristotel afirmă că, în dezvoltarea embrionului, doar sămînța paternă este activă, ea reprezintă sufletul, în timp ce sămînța maternă este pasivă, o materie primă inertă. Totuși, pe această teorie s-au bazat gînditorii următori. Sau, mai corect spus, pe latura ei idealistă, dacă ne gîndim la epoca feudală și la dominarea bisericii.

Înainte de a ne despărți de antichitate, să relatăm o superstiție curioasă, comunicată urmașilor de Pliniu cel Bătrîn (23—79)*: „Iulia Augusta, rămasă în istoria Romei prin intrigile și implicațiile ei în viața politică, fiind însărcinată, purta un ou în sîn. Ziua îl încălzea cu căldura trupului său, iar noaptea, sarcina aceasta cădea în seama unei sclave. Perioada acestei naive „experiențe" a durat 21 de zile. La sfîrșitul perioadei, din ou a ieșit un cocoșel. După cîteva luni, împărăteasa a născut un băiat."

Întîmplătoarea coincidență a dat naștere unei superstiții, potrivit căreia oul de găină poate fi folosit la prezicerea sexului viitorului copil. Dacă Iulia Augusta s-ar fi născut după două milenii(!), ar fi apelat la ecograf și nu și-ar mai fi ținut în tensiune supușii.

Părăsind antichitatea, cu sîmburele de adevăr al științei învelit în concepții rudimentare, naive uneori, dar intuitive pentru acea îndepărtată perioadă, străbatem tunelul timpului într-un ritm galopant și ne oprim în secolul al XVII-lea, la un pas de rugul inchiziției. Medicul Haliam A. Vesal (1514—1564), rămas în istorie prin cele-

* S. Sandor, *Viața nu începe la naștere*, Editura Științifică, 1966.



W. HARVEY

brele disecții interzise secole de-a rîndul de istorie, a avut un elev eminent. Este vorba de Fabriciu de Aquapendente (1537—1619), ajuns profesor la Universitatea din Padova. El a făcut numeroase desene reprezentînd stadii intermediare ale dezvoltării embrionului de găină, a comparat placentele unor specii diferite, dar rezultatele obținute le-a interpretat totuși potrivit concepțiilor lui Aristotel.

Cu această problemă s-a ocupat și un student al lui Fabriciu, William Harvey care, la numai 24 de ani, fusese doctor în medicină al Universității din Padova. Pe lîngă studiile sale asupra circulației sîngelui, Harvey a manifestat un interes viu pentru cercetarea embrionului. La vîrsta de 73 ani publică *Cercetări asupra nașterii animalelor*, la care pune celebrul motto: „Omne vivum ex ovo." Lucrarea conține observații deosebit de importante ca: dezvoltarea organelor esențiale pentru viața animalului și abia apoi cele cu funcții specializate, constatarea originii embrionului de găină din bănuț (cicatriculă). Să nu uităm că la acea dată Harvey nu dispunea de microscop. Tot ce a constatat el s-a bazat pe urmărirea realității. A observat că embrionul se dezvoltă treptat, conform părerii lui Aristotel și nu a acceptat părerea preformismului. Ce este acesta? Hipocrat, ca și alți gînditori antici sau de mai tîrziu considerau că: „Toate părțile se formează dintr-o dată și cresc. Nici una nu apare înaintea altora sau după acestea; acelea care prin natura lor au un volum mai mare, devin vizibile înaintea celor mici, dar nu se formează înaintea lor. Concepția aceasta s-a numit preformație, în timp ce afirmația lui Aristotel și apoi a lui Harvey aparțin concepției epigenetice, concepție care recunoaște dezvoltarea succesivă a părților embrionului.

Între cele două concepții s-a dat, mult timp, o adevărată luptă de idei, care a luat amploare la sfîrșitul Evului Mediu. O lungă perioadă preformismul a fost acceptat, datorită unor eronate interpretări ale observațiilor care erau de multe ori corecte. Iată, de pildă, părerea lui Marcello Malpighi, medic și anatomist italian. El a studiat la microscop conținutul unui ou „neincubat" într-o vară, în timpul unei călduri dogoritoare. A observat apariția structurilor embrionare, ceea ce l-a determinat să afirme că embrionul preformat există înainte de ... incubare. Dar a uitat să ia în considerare dogoritoarea căldură italiană, care a înlocuit căldura unui incubator sau cea de sub cloșcă. Malpighi a rămas totuși în istoria științei ca un revoluționar, prin descoperirea la microscop a vaselor capilare (1661) și prin anunțarea descoperirii hematiilor, șase ani mai tîrziu.

Datorită microscopului dat științei de olandezul Anton Leeuwenhoek, investigațiile fenomenelor naturii au căpătat noi contururi. În domeniul embriologiei s-a făcut încă un pas. S-a descoperit celula sexuală masculină, chiar de Leeuwenhoek, dar, din păcate, interpretările date de contemporani au fost din nou eronate. S-a presupus că acest „animalcul" ar reprezenta un mic om invizibil, cu toate părțile formate.

Atunci, ce rol mai avea oul?

Tot un olandez, medic și naturalist, pe nume Jan Swammerdam (1637—1680), afirmă că „în ovarul Evei" au fost incluse toate generațiile viitoare, în chip de embrioni. Iată cum, pornind de la realitate, pe baza unor interpretări fanteziste, se ajunge ca un medic și naturalist să facă astfel de afirmații. Să nu uităm că Leeuwenhoek era un simplu șlefuitor de lentile, dotat, ce-i drept, cu un spirit pătrunzător, o minte ageră, inventivă. Concepțiile sale privind dezvoltarea embrionară sînt expuse de Swammerdam în lucrarea *Miraculum naturae sive uteri mulieri-*

bus fabrica (O minune a naturii sau alcătuirea uterului femeilor). Concepția sa preformistă s-a bazat, la început, pe studiul insectelor.

Din acea perioadă ne-a rămas cunoscutul desen care reprezintă un embrion uman ghemuit în capul unui spermatozoid (olandezul Hartsoeker), sau calcule asupra mărimii iepurelui inițial care trebuie să conțină în propriul său spermatozoid toate generațiile viitoare de iepuri.

Potrivit acestor afirmații, studiindu-se sperma diferitelor animale s-ar fi văzut la microscop măgăruși cu urechi lungi, cocoși foarte mici, cai microscopici etc. Chiar și Lazzaro Spallanzani era preformist.

Dacă azi concepțiile oviste sau preformiste par curiozități ce stîrnesc zîmbetul îngăduitor, să ne gîndim că, acum două-trei secole, ele erau publicate în reviste, cărți de specialitate, constituind aprinse controverse. Așa naive cum ne par astăzi, aceste concepții au fost necesare, constituind jertfe pe altarul cunoașterii actuale. Atunci erau la modă concepțiile idealiste, potrivit cărora „vederea spirituală este mai cuprinzătoare decît cea corporală". Nu e de mirare că marele filozof și biolog elvețian Albrecht von Haller (1708—1777), afirmînd că nu există epigeneză, ajunge la concluzia că „în ovarul primei femei de pe pămînt au fost incluși 200 miliarde de embrioni."

Epigeneza e o concepție evoluționistă din biologie. În opoziție cu preformismul, ea a fost enunțată, sumar, de Aristotel în antichitate. Unul din primii epigeniști este W. Harvey (1578—1657). În lucrările sale arată că în cursul dezvoltării embrionare au loc o serie de transformări succesive ale oului fecundat, care se divide și apoi se diferențiază în țesuturi și organe din ce în ce mai complexe. Fundamentarea epigenezei aparține secolului al XVIII-lea și e făcută de K. F. Wolff în 1759. Acest pas a constituit o victorie mare a evoluționismului, consolidată mai tîrziu prin lucrările lui K. M. Baer.

Concepțiile epigenezei sînt rare, izolate și sumar formulate. Georges Louis conte de Buffon (1707—1788), scriitor și naturalist francez, publică *Historia naturae* în care s-a alăturat concepției epigenezei, într-un mod inconsecvent, totuși. A calculat raportul de mărime dintre un om și un spermatozoid și apoi, comparînd acest raport de 1 la un miliard cu faptul că fiecare generație de „animalculi" are spermatozoidul său, s-a ajuns la o cifră astronomică doar după șase generații.

La baza embriologiei moderne a stat o viață sacrificată științei, adevărului, în lupta cu prejudecățile și gîndirea închistată de argumentele preformiștilor. Este vorba de tînărul medic german Kaspar Friedrich Wolff (1733—1794). Lucrarea sa de doctorat, publicată la Halle în 1759, *Theoria generationis (Teoria dezvoltării),* nu numai că a fost respinsă, stîrnind indignarea oamenilor de știință din acea perioadă, dar l-a silit pe tînărul savant să părăsească Germania și să se stabilească la Petrograd. Și totuși, Wolff s-a bazat pe experiențe certe, efectuate chiar de el, în urma cărora a constatat că nu există embrion preformat, determinîndu-l să afirme: „... fiecare parte apare totdeauna ca rezultat al părții precedente, slujind, la rîndul ei, drept cauza următoarei". Dar mitul „omulețului ghemuit" s-a năruit abia în secolul al XIX-lea. E de mirare cum Wolff a rămas neînțeles de contemporani, cînd el își exprimă atît de clar ideile sale, referindu-se la preformism: „Mai înainte exista natura, care singură se distrugea și singură se refăcea mereu, schimbîndu-se la nesfîrșit și căpătînd mereu alte aspecte noi. Acum aceasta este o masă lipsită de viață, care pierde bucată după bucată pînă cînd din ea nu va mai rămîne nimic. O asemenea natură searbădă nu o pot concepe."

Revenind la secolul trecut, leagănul embriologiei ca știință de sine stătătoare, trebuie să remarcăm că acest secol a fost revoluționar nu doar pe tărîm biologic, ci al științei în general.

K. F. Wolff și-a continuat cercetările ca membru al Academiei din Petrograd, în urma unei invitații care l-a smuls din deznădejdea în care s-a zbătut neînțeles timp de opt ani. Aici și-a publicat, în 1789, o lucrare bazată pe concepții vitaliste: *Despre forța specifică și esențială a substanței vegetale, ca și a celei animale.* Acest studiu a întărit convingerea urmașilor că el este întemeietorul embriologiei descriptive științifice.

Urmaș al lui Wolff, și membru al aceleiași Academii, este savantul de origine germană Christian Pander (1794—1865). La fel ca și predecesorii investigatori în domeniul embriologiei, el și-a întemeiat experiențele pe studiul embrionului de găină. După ani de laborioase cercetări, a reușit să afirme existența foițelor embrionare care se dezvoltă din „bănuț" sau blastoderm, cum l-a denumit Pander. În 1817 publică în limba germană *Contribuții la istoria dezvoltării puiului în ou.* Doi ani mai tîrziu, Karl Ernst

von Baer (1792—1876), medic și naturalist rus, de origine germană, descoperă ovulul mamiferelor, pe care-l pune în evidență abia în 1827 prin lucrarea *Despre istoria dezvoltării animalelor*. Aici apare o descriere amănunțită despre diferențierea treptată a diferitelor organe, țesuturi, pornind tot de la observațiile furnizate de foițele embrionare. Baer a adus contribuții importante evoluționismului, iar mai tîrziu, pe observațiile sale s-a bazat Darwin în elaborarea teoriei care stă și astăzi la baza explicării evoluției viețuitoarelor.

Părăsind scurta incursiune în istoria vieții înainte de naștere, ne întoarcem la biochimie, la acizii nucleici, la aminoacizi.

*

Mulți cercetători în domeniul originii vieții au produs aminoacizi din amoniac, metan, hidrogen și apă, la o temperatură ridicată și în prezența unor puternice lămpi electrice. Stanley Miller, biochimist american, a produs 30 aminoacizi diferiți, iar compatriotul său Sidney W. Fox unsprezece.

Materialul genetic din interiorul nucleelor este acidul dezoxiribonucleic (A.D.N.). Molecula acestui acid nucleic este codificată cu secvența a patru baze azotate. Această secvență indică un mesaj genetic specific, variind în funcție de informație. O copie complementară a secvențelor acestor baze este făcută de ARN mesager (acidul ribonucleic). Experimentele din laborator cu ARN mesager sintetic, conținînd tripletul UUU (3 baze de uracil), produce aminoacidul fenilalanină, iar tripletul UGU, produce valina.

Unii aminoacizi sînt sintetizați în celulele vii, dar alții nu. Cei nesintetizați sînt numiți aminoacizi esențiali: leucina, izoleucina, lezina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul, valina etc. Ei sînt procurați prin alimente. De exemplu, în Mexic, oamenii mănîncă mai mult porumb, alimentația fiind astfel deficitară în triptofan. Spaniolii amestecă porumbul cu fasole, care este mai bogată în lizină, dar săracă în triptofan. Balanța poate fi echilibrată prin consumarea de lapte, ouă, carne, alimente ce furnizează alți aminoacizi esențiali. O hrană vegetariană e săracă în lizină, metionină, cistină. Produsele animale procură organismului o clasă de aminoacizi mult mai variată, mai bogată. De exemplu, africanii din interiorul continentului au deficiențe alimentare pe care cei de pe coastă le suplinesc prin consum de pește.

Biochimistul englez Frederick Sanger și colaboratorii săi, a făcut o astfel de cercetare în 1953. Ei au studiat una din cele mai simple molecule proteice, insulina, hormon cu acțiune regulatoare asupra cantității de glucoză din sînge. Cercetările pentru a găsi locul fiecărui aminoacid în lanțul peptidic au durat peste 10 ani.

Stabilirea succesiunii acizilor aminați într-o moleculă proteică i-a adus lui Sanger premiul Nobel, în 1959. El a demonstrat că insulina e formată din 51 aminoacizi. Alte proteine luate în studiu după insulină au fost: ribonucleaza, o înșiruire de 124 aminoacizi, chimotripsinogenul cu 246 aminoacizi, un pigment respirator numit citocromul C, cu 112 aminoacizi și hemoglobina, un lanț de 574 acizi aminați. Pe baza secvenței acestor acizi din molecula hemoglobinei s-a putut stabili formula empirică a acestei proteine. Ea este: $(C_{738}H_{1166}O_{208}N_{203}S_2Fe)_4$.

Configurația deosebită a aminoacizilor determină dispoziția spațială a lanțurilor de peptide și forma tridimensională a moleculelor proteice. Structura spațială a moleculelor proteice a fost descifrată folosind o metodă împrumutată din cristalografie. Este analiza roentgenografică, descoperită în 1913 de W. H. Bragg și fiul său W. L. Bragg, ambii profesori la Cambridge.

J. D. Bernal a aplicat analiza roentgenografică în cercetarea moleculelor proteice în 1930. Savantul englez Bernal a rămas în istorie prin diversele sale preocupări în domeniul științelor naturii (chimie-fizică, biologie moleculară, cristalografie, originea vieții) sau prin atitudinea sa umanistă față de problemele păcii și ale războiului.

Analiza roentgenografică, aplicată la proteinele globulare, a început să dea rezultate după anul 1945. Această analiză cere folosirea calculatoarelor electronice pentru a calcula distanța și unghiurile dintre diferiți atomi. În anul 1957, cu ajutorul razelor X a fost descrisă configurația spațială a mioglobulinei, proteină specifică mușchilor, iar trei ani mai tîrziu, a hemoglobinei. S-a putut constata atunci că forma moleculelor de hemoglobină suferă schimbări în funcție de gradul lor de oxigenare.

După configurația spațială, proteinele sînt fibrilare și globulare. Primele au rol în crearea diferitelor structuri celulare și tisulare. Cele din grupa a doua, în cantitate de enzime, ajută la realizarea metabolismului.

Structura lor e primară cînd e dată de secvența aminoacizilor, secundară, cînd se formează lanțuri întinse sau spiralate, terțiară, dată de asociația lanț în particule globulare sau de altă natură și cuaternară, cu aspect spațial.

Începînd din 1961, la propunerea biochimistului D. B. Wetlaufer, savanții folosesc expresiile de „conformație în lanț" și „conformație spațială" pentru structurile secundare, terțiare și cuaternare.

Între anii 1951—1953, chimistul american Linus Pauling împreună cu K. Corey au abordat structura proteinelor fibrilare, demonstrînd că în cazuri simple acestea au structură plisată, iar în cazuri mai complicate, o structură elicoidală (cum sînt colagenul, miozina, elastina, mătasea). Descoperirea modelului elicoidal al proteinelor este tot ideea lui Pauling, din 1952.

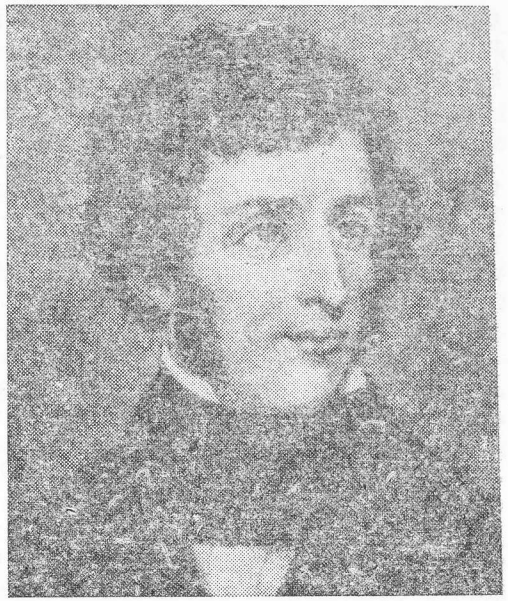
Doi biochimiști de la Universitatea Cambridge, John Cowdery Kendrew (n. 1917) și Max Ferdinand Perutz (n. 1914), referindu-se la proteinele globulare, în 1960 au stabilit că o configurație în lanț duce la o distribuție de „gheme neordonate" sau „întrerupătoare". În alcătuirea ghemelor, lanțurile elicoidale de aminoacizi participă în proporție de 20—50%.

Configurația spațială corespunde structurii native a proteinelor, structură cerută de diferitele funcții în viața celulară. Această structură se poate alterna prin diferiți agenți fizici (căldură excesivă, raze ultraviolete, șocuri mecanice), chimici (acizi și baze tari, alcaloizi, uree, detergenți, săruri). Așa apare denaturarea proteinelor.

Fiecare celulă e caracterizată de un anumit tip de proteină, cu o structură proprie. Această proteină intră în constituția citoplasmei și a membranei celulare.

Se știe că, pe lîngă rolul structural, proteinele au roluri funcționale, de catalizatori biochimici, cum sînt proteinele-enzime, de reglare, adică hormonii proteici. Unele proteine, cum e hemoglobina, are importanță biologică, altele de apărare antimicrobiană (antivirală), cum sînt anticorpii; coagularea sîngelui e făcută de factorii plasmatici ai coagulării, care sînt tot proteine; tot ele se întîlnesc ca furnizoare de calorii, deci ca sursă energetică.

Urmărind metabolismul protidic, se realizează ciclul continuu al scindării hidrolitice a proteinelor pînă la aminoacizi, sub acțiunea enzimelor din sucurile digestive, în procesul catabolismului, precum și sinteza unor constituenți structurali, realizată prin proveniență exogenă (alimentară), adică anabolismul.



F. WÖHLER

Aminoacizii, la rîndul lor, suferă un proces de dezaminare, rezultatul fiind un cetoacid și amoniac. În organism pot fi sintetizați toți aminoacizii care au cetoacizi corespunzători, iar cei care nu au, trebuie introduși în organism prin procesul alimentației. Ei sînt așa-numiții aminoacizi esențiali.

Aminoacizii sînt catabolizați și prin decarboxilare. Procesul este rezultatul unei enzime din flora intestinală și are loc mai ales în cazul unor procese nedigerate. Creatina și creatinina sînt doi produși ai metabolismului protidic. Creatina e sintetizată de ficat și depusă în primul rînd în musculatură. Creatinina este rezultatul catabolizării creatinei.

Amoniacul, rezultat al dezaminării hepatice și tisulare a aminoacizilor este o substanță toxică. Ea trebuie neutralizată de organism, proces ce se realizează în primul rînd în ficat. Prin combinare cu CO_2 la acest nivel, rezultă uree, produs terminal al catabolismului proteic, eliminat prin urină. Ureea a fost sintetizată în laborator, în 1828, de chimistul german Friedrich Wöhler, (1800—1882), din

cianat de amoniu, dar a fost descoperită în urină de chimistul francez Rouelle (1718—1779), cu o jumătate de secol mai devreme, în 1773.

*

Acizii nucleici au fost descoperiți mai tîrziu decît proteinele, în 1868, de medicul și fiziologul elvețian Johann F. Mieschér (1844—1895), profesor la Universitatea din Basel. El a izolat nucleina, substanță organică foarte bogată în fosfor, din nucleele celulelor din abcese. A lucrat în laboratorul din Tübingen, cu profesorul său E. F. J. Hoppe-Seyler (1825—1895).

Mieschér a desfăcut apoi nucleina în doi componenți. Aceștia au fost acidul nucleic cu proprietăți acide și un conținut ridicat de fosfor și protamina, o proteină cu însușiri bazice. El a constatat că acidul nucleic are o culoare albicioasă, aspect fibrilar, e rezistent la temperaturi ridicate sau la păstrare îndelungată.

Acizii nucleici au în compoziție următoarele elemente: C, H, N, O, P, iar proteinele C, H, N, O, S, deci diferența dintre ele o constituie înlocuirea atomului de sulf de la proteine cu cel de fosfor la acizii nucleici.

Cu cîțiva ani mai tîrziu, biochimistul R. Altmann (1851—1900) a imaginat o metodă mai precisă de separare a acizilor nucleici de protamine. Se știe că orice noutate în știință nu ni se înfățișează de la început în întreaga sa valoare.

Potrivit celor descoperite de profesorul A. Kossel, atît proteinele cît și acizii nucleici au 15—16% azot în moleculă. Diferența o constituie proveniența acestui azot. Cel din proteine provine de la resturi de aminoacizi din lanțurile peptidice, iar cel din acizii nucleici de la niște substanțe organice cu o structură ciclică, anume baze purinice și pirimidinice. Fosforul în acizi nucleici e de 8—10%, iar sulful din proteine de 1—2%.

A. Kossel (1853—1927), a fost biochimist la Heidelberg și tatăl chimistului fizician W. Kossel care a contribuit la elaborarea teoriei octetului privind valențele chimice.

Acizii nucleici sînt purtătorii informației ereditare și joacă un rol esențial în sinteza proteinelor. Ei rezultă din polimerizarea unor unități mai simple numite nucleotizi.

Relațiile dintre structura moleculară și funcțiile biologice ale proteinelor au fost studiate de mulți biochimiști, în ultimele trei decenii. Cele mai elocvente rezultate le-a obținut biochimistul american de origine suedeză Christian B. Anfinsen (n. 1916), care a primit Premiul Nobel în 1972. Tot el este autorul binecunoscutei lucrări *Bazele moleculare ale evoluției.*

*

Întrucît un mare număr de procese biochimice care sînt menționate în lucrarea de față aparțin geneticii, facem mai jos o foarte scurtă prezentare a acestei discipline.

Genetica este știința care se ocupă cu ereditatea, variația lumii vii și procese biologice ca: reproducere, evoluție, dezvoltare în toate formele vieții. Nașterea geneticii e legată de teoriile și experiențele lui Mendel. Mult timp s-a vorbit despre „mendelism" cînd se făceau referiri la ereditate, variația viului.

Johann Gregor Mendel (1822—1884), botanist austriac, a lansat teoria eredității într-o formă empirică, în anii 1865(1866). A fost un pasionat al științelor naturii, pe care le-a studiat destul de tîrziu (1851), la universitatea din Viena. Dintre multiplele lui preocupări e de remarcat în mod deosebit studiul asupra mazărei și fasolei, pentru fertilizarea și hibridizarea recoltelor. Observațiile lui au folosit mult geneticii de mai tîrziu. În istoria geneticii descoperim o perioadă numită „Decada mendelismului", în care sînt semnalate descoperirile scrierilor lui Mendel, precum și adăugiri la scrierile acestuia.

Termenul de ereditate a fost introdus în literatură de filozoful britanic Herbert Spencer (1820—1903). În lucrările sale *Principiile psihologice* (1855), în care remarcă faptul că „viața mentală scapă de sub controlul celei biologice", și *Originea speciilor,* văzută prin intermediul selecției naturale (1859), face referiri la termenul „ereditate". Deși filozof, preocupat de largi domenii ca sociologia, psihologia, ingineria, Spencer are meritul de a fi anticipat multe idei darwiniste privitoare la evoluție.

Gena, unitate funcțională de bază a eredității, a fost amintită mai întîi de Mendel, apoi de W. Johannsen, în 1909. Botanistul german Eduard Strasburger (1844—1918) a descoperit în 1888 cromozomii, aceste elemente structurale ale nucleului celulei, caracteristice pentru fiecare

specie. Numele de cromozomi l-a dat biologul W. Waldeyer (1836—1921), în 1888, după o idee care îi aparține, din 1875.

Strasburger vorbește mai detaliat despre ei în lucrarea apărută în 1909, intitulată: *Chromosomenzahlen, Plasmastrukturen, Vererbungstrager und Reduktion.*

Părintele geneticii este numit biologul englez William Bateson (1861—1926), deoarece el a introdus termenul de „genetică" în 1905. Încă din studenție, descoperirile sale l-au dus la concluzia că toate formele viului au evoluat dintr-o „formă primitivă". A fost un susținător entuziast al descoperirilor lui Mendel, publicînd și o lucrare, *Principiile lui Mendel despre ereditate,* în care aduce multe argumente în apărarea vechii teorii. A muncit mult ca să răspîndească ideile geneticii. Bateson a descoperit, în timpul investigațiilor sale, că unele gene rămîn legate în combinațiile parentale în timp ce sînt pe cale de „a deveni urmaș". A găsit, de asemenea, că o genă poate influența acțiunea sau manifestarea unei alte gene. Are meritul de a fi studiat natura ereditară a unor boli ca hemofilia, monocromismul și de a fi inventat nume ca: „homozigot" și „heterozigot", folosite și azi în genetică.

Un alt nume de care se leagă istoria geneticii este cel al lui Thomas Hunt Morgan (1866—1945), biolog și biochimist american. Alegînd „drosophila" ca material experimental, el a deschis în genetică o eră nouă. Nouă ani mai tîrziu, în 1910, a reușit cuplarea genei și lansează „Teoria cromozomică a eredității" iar în 1932 explică legătura între gene și mutații ale unor caractere apărute la urmași.

Lucrările mai importante ale lui Morgan sînt: *Bazele fizice ale eredității* (1919), *Teoria genelor* (1926) și *Embriologie și genetică,* în care, pornind de la dezvoltarea teoriei genelor, amintește despre originea variațiilor ereditare și despre bazele fizice ale eredității. A obținut Premiul Nobel în anul 1933.

Dezvoltarea geneticii biochimice e legată de cercetările geneticianului George Wells Beadle (n. 1903), fost președinte al Societății de genetică din S.U.A. El a stabilit că genele acționează după procese chimice specifice și regulate. Studiind comportarea cromozomilor și diviziunea celulară, a descoperit că toate reacțiile biochimice din

organism sînt controlate la un moment dat de gene. Aceste reacții sînt catalizate de enzime și *fiecare genă e responsabilă de sinteza unei anumite enzime.* Alternarea genelor (mutația) rezultă deci din alternarea enzimelor.

Cu acțiunea factorilor genetici asupra enzimelor s-au ocupat în special chimiștii germani A. Butenandt și R. Kuhn, în 1944. După anul 1937, Butenandt, descoperitorul testosteronului, al progesteronului și estronei și-a îndreptat atenția asupra unității materialului ereditar, al activității genelor. În investigațiile sale a ajuns la concluzia că modificarea culorii ochilor, găsită la cîteva insecte, se datorează unor defecțiuni de metabolism. A conchis că genele au „poteci" proprii de direcționare metabolică. Se urca astfel spre noi vîrfuri ale științei.

Codul genetic a fost stabilit în anul 1953 de geneticianul britanic Francis H. C. Crick (n. 1916) și chimistul american James D. Watson (n. 1928). Crick și Watson au descoperit structura moleculară a ADN-ului, elaborînd cunoscutul model Watson-Crick. S-au ocupat, de asemenea, de structura chimică a cromozomilor. În alcătuirea acestora intră acidul dezoxiribonucleic drept component principal, acidul ribonucleic și substanțe proteice de mai multe tipuri. Rolul însemnat pe care-l joacă cromozomii în fenomenele eredității se datorează prezenței ADN-ului. Dar acest rol nu e exclusiv, deoarece ADN e localizat și în citoplasma celulei, nu doar în nucleu, iar ARN și substanțele proteice participă și ele la transmiterea caracterelor ereditare.

Genetica biochimică a adîncit cercetarea unor probleme legate de controlul genelor asupra proceselor metabolice, asupra proceselor de dezvoltare și creștere. Sinteza genei a fost realizată în anul 1970 de S. Khopana. Deși astăzi se vorbește deseori despre ereditate, e bine să recunoaștem faptul că și în antichitate oamenii erau preocupați de fenomenul transmiterii caracterelor de la părinți la urmași. În lucrările lui Platon, Aristotel, în Vechiul Testament și în alte texte vechi, ca și în miturile și legendele multor popoare, asemănările dintre rude ca părinți și copii erau denumite cu un cuvînt separat, pentru a face distincția între asemănările de comportament sau fizice ivite între diferiți indivizi. Curiozitatea de a lămuri aceste întrebări n-a dus la dezvoltarea științei decît în

secolul al XIX-lea, cînd întrebările au fost atît de tumultuoase încît răspunsurile trebuiau temeinic fundamentate. Anii de investigații au demonstrat că baza fizică a eredității și variației este aceeași, în toate formele vieții, de la virusuri la microorganisme, plante, animale și om.

Genetica e importantă ca studiu al originii vieții, răspunzînd la întrebări referitoare la evoluție și perspectivele viitoare ale vieții pe pămînt. Genetica se aplică peste tot: în medicină, sănătatea publică, în agricultură la creșterea plantelor și animalelor, în antropologie, sociologie etc.

FERMENȚI? DIASTAZE? ENZIME?

Din cele mai vechi timpuri, oamenii care locuiau în țări unde se creșteau vaci, oi, capre etc. cunoșteau fenomenul de acrire a laptelui, care este de fapt un proces de fermentație. La fel, locuitorii din țările în care se cultiva vița de vie știau ce înseamnă fermentația mustului și apoi oțetirea vinului, ambele fiind procese de fermentație. Mai tîrziu au apărut berea și drojdia de bere, dar tot nu se știa ce este de fapt procesul de fermentație.

În jurul anului 1640, medicul și alchimistul olandez Van Helmont (1577—1644) numește aceste procedee de transformare a unor materii naturale, *procese de fermentație,* iar cauza lor *fermenți,* nume provenit de la latinescul *fervere*=a fierbe, a fermenta, din cauza bulelor de gaze ce se degajau.

Două secole mai tîrziu, francezii A. Payen (1795—1871) și E. Persoz (1805—1868) nu sînt prea mulțumiți de numele fermenți și cum S. C. Kirchoff (1768—1833) tocmai descoperise în 1814 amilaza (în malț), introduc pentru acești fermenți numele de *„diastaze"*, iar în 1847 Dubrounfaut avea să arate degradarea diastazică a amidonului în maltoză.

Nu trece nici o jumătate de secol și W. Kühne, profesor la Universitatea din Heidelberg, numește fermenții *enzime*, după cuvintele grecești *en*=în, *zymos*=drojdie. Enzimele urmau să aibă o notorietate cu totul excepțională. O singură celulă de *escherichia coli* conține aproximativ 3 000 de tipuri de enzime.

Și astfel, impresionați de numărul mare de enzime, de varietatea lor și de transformările pe care reușesc să le producă, chimiștii secolului trecut considerau — în general — că au de-a face întotdeauna cu compuși chimici obișnuiți (neglijau biochimia).

În 1815 Gay-Lussac explică o reacție brută a fermentației alcoolice, iar în 1836/39 chimistul și medicul suedez Berzelius explică fermentația ca un proces catalitic, așa

L. J.
GAY-LUSSAC

cum înainte chimistul englez H. Davy explica rolul catalitic al platinei în anumite procese chimice.

După a doua jumătate a secolului trecut are loc o controversă între doi titani ai științei. Este vorba de chimistul francez L. Pasteur, devenit cel mai mare chimist și biolog al epocii sale și medicul german J. V. Liebig, care era considerat cel mai mare chimist al Europei acelei epoci. L. Pasteur (1822—1895) spunea că „fermentația este viața fără aer", punînd bazele teoriei vitaliste a fermentației, teorie combătută cu energie de chimistul german Liebig, începînd din anul 1857.

Biochimistul și fiziologul francez Claude Bernard vedea lucrurile mai departe și intuind rolul deosebit de important al enzimelor subliniază că „diastazele conțin secretele vieții". El s-a născut în 1813, la Saint-Julien, Franța. Ambiția lui, de tînăr, era să devină scriitor. Pentru a avea mai mult timp liber, a părăsit școala și s-a angajat vînzător la o farmacie. După o perioadă de strădanii susținute, a compus o piesă de teatru în cinci acte care nu s-a bucurat de prea mult succes printre critici. Tînărul Bernard a fost sfătuit să studieze medicina, unde se părea că va avea

mai mult succes. Astfel, și-a continuat studiile și a obținut diploma în științe medicale în 1843. După absolvire a avut șansa de a fi asistentul lui Magendie, pînă la moartea acestuia, pe care l-a succedat apoi la catedră. Cl. Bernard a fost profesor de fiziologie și la Sorbona, unde l-a uimit chiar pe Napoleon al III-lea, prin succesul experiențelor sale. În cercetările pe care le făcea, a moștenit modul de a trata subiectele de fiziologie de la profesorul său, Magendie, dar le-a dat mai mult contur și maturitate, prin diversele experimentări.

Cea mai importantă descoperire a sa se leagă de procesul digestiei.

În experimentări a folosit diverse animale cărora le făcea incizii pe tubul digestiv, chiar înainte ca acestea să fi murit. Cînd a experimentat un procedeu pe un om accidentat, a fost aspru criticat de „antivivisecționiști".

Următoarele cercetări ale lui Cl. Bernard au arătat importanța secrețiilor pancreatice în digestie. În anul 1851 a descoperit că vasele sanguine sînt dilatate de anumiți nervi care au rol și în constricția acestora. A arătat cum corpul omenesc își controlează distribuția căldurii proprii și că „particulele roșii" din sînge transportă oxigenul de la plămîni la țesuturi.

Cl. Bernard a susținut că întregul organism e sub un control central, deși a fost aspru combătut. În acea perioadă, chiar și Th. Schwann susținea că organele și țesuturile au o viață independentă.

În urma numeroaselor experimentări, Bernard a arătat că există o mulțime de reacții chimice implicate în funcția vitală a organismului, pe lîngă cele fizice.

În anul 1856 Cl. Bernard a descoperit glicogenul în ficatul unui mamifer și a creat termenii de „mediu intern" și „secreție internă".

Binecunoscutul manual *Introducere în studiul medicinei experimentale* l-a publicat în 1865. În această lucrare prezintă abilitatea monoxidului de carbon în acțiunea de a înlocui oxigenul din combinațiile cu hemoglobina, aceasta fiind prima explicație clară asupra modului cum acționează o otravă asupra organismului.

Cu toată formația sa enciclopedică, Claude Bernard n-a fost receptiv la teoria darwinistă.

A murit la Paris, în 1878.

*

Se păstra astfel pentru procesele de fermentație atît termenul de fermenți, cît și cel de diastaze și de enzime, reprezentînd în general, toate, același lucru, oricît au încercat unii oameni de știință să le considere pe fiecare ca pe ceva deosebit.

Descoperirile enzimelor se țin lanț. Leuchs descoperă în 1831, în salivă, *ptialina,* Th. Schwann în sucul gastric *pepsina* (1836), în 1837 Liebig cu Wöhler *emulsina,* iar în 1840, la Paris, Cl. Bernard descoperă *lipaza* etc.

Se caută să se stabilească tot mai precis rolul acestora și evident al altora — în procesul de digestie, omul devenind un fel de mașină vie a fermentației.

În 1876 W. Kühne descoperă *tripsina* (în sucul pancreatic) și doi ani mai tîrziu (în 1878) dă tuturor acestor fermenți numele de enzime.

Cercetările continuau. În anul 1926 R. Willstätter credea că lămurește definitiv lucrurile cînd afirmă că „enzimele nu sînt proteine". În același an, americanul J. B. Sumner (1887—1955) descoperă *ureaza* (în făina de soia), obținînd-o apoi sub formă cristalină. Sub acțiunea ei ureea este transformată în bioxid de carbon și amoniac.

Patru ani mai tîrziu, în 1930, J. N. Northrop preia studiul asupra *pepsinei,* enzimă descoperită în stomac și o obține pură, cristalină. După doi ani, același biochimist obține *tripsina* cristalină. Dar Northrop face și o mare descoperire de natură teoretică, arătînd că *enzimele sînt proteine,* deci opusul afirmației lui R. Willstätter (tot în anul 1926).

•

După cum s-a arătat anterior, fermentația alcoolică a mustului de struguri sau a sucurilor altor fructe, acrirea laptelui, dospirea aluatului pentru pregătirea pîinii, oțetirea vinului, topitul unor plante textile aveau să reprezinte cele dintîi reacții catalizate de enzime. Aici mai poate fi amintit și cheagul, care e preparat din căptușeala stomacului de vițel și e folosit la coagularea laptelui în obținerea brînzei.

Toate aceste reacții erau folosite în mod empiric, fără a se cunoaște factorii care determină transformarea unor substanțe în altele cu însușiri atît de diferite. Se poate spune că oamenii implicați în activitățile respective făceau enzimologie fără să cunoască nimic despre enzime.

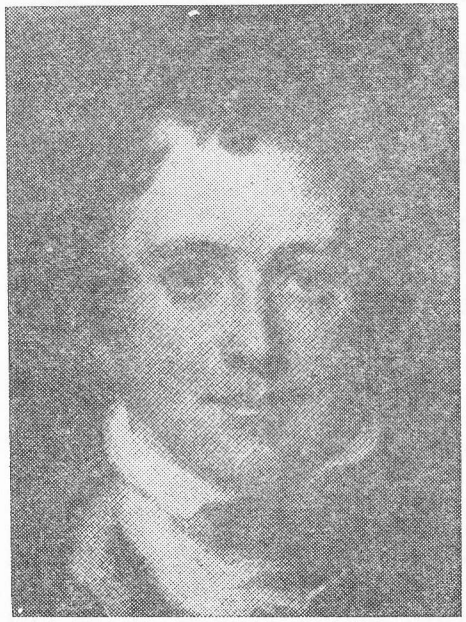
Primele semnalări despre aceste substanțe le datorăm

J. P van HELMONT

lui Van Helmont, medic, chimist și filozof flamand, care, după cum s-a menționat, le dă numele de „fermenți". Despre personalitatea acestui mare învățat avem date și de la filosoful și cărturarul român Dimitrie Cantemir care, în 1700, elaborează în latinește și românește lucrarea *Laudă către izvoditoriu și către virtuția învățăturii lui Van Helmont.* Lucrarea este o elogiere a celebrului savant, în care se prezintă cîteva extrase din lucrările acestuia în vederea unei eventuale traduceri în românește.

Natura enzimatică a proceselor fermentative a fost descoperită abia în 1897 de Eduard Buchner (1860—1917), biochimist german, care a dovedit experimental că enzimele acționează și în afara celulelor din care au făcut parte. Dar prima precizare a reacției de fermentație alcoolică, într-o formă brută desigur, datează din anul 1815 și aparține fizicianului și chimistului francez Louis Joseph Gay-Lussac.

Cronologic vorbind, prima enzimă descoperită și pusă în evidență este amilaza din malț. În anul 1811, chimistul Gottlieb-Sigismund Constantin Kirchoff (1768—1833) a arătat că amidonul fiert cu acid sulfuric sau clorhidric



H. DAVY

diluat se transformă (se descompune) în zahăr simplu, adică în glucoză.

Transformarea amidonului în glucoză n-ar fi avut loc dacă experiența nu s-ar fi făcut în prezența acidului sulfuric, care a avut de fapt, doar rol catalitic.

Patru ani mai tîrziu, chimistul englez Humphry Davy (1778—1829) a descoperit că firele de platină intensifică combinația diferiților vapori de substanțe organice, la temperaturi obișnuite, ca, de exemplu, alcoolul cu oxigenul. Platina, cu siguranță, nu a luat parte la reacție și a avut numai un rol catalitic.

În 1824, medicul și fiziologul englez William Prout a arătat că acidul din sucul gastric, a cărui existență era cunoscută de mult, era „acidul muriatic" (acidul clorhidric). Ideea aceasta nu a fost îmbrățișată imediat, deoarece mulți fiziologi și chimiști credeau că este vorba de acidul lactic. Cîțiva ani mai tîrziu, în 1839, o enciclopedie a timpului menționa: „Dr. Prout într-adevăr ne informează că o cantitate de acid muriatic e prezentă în stomac în timpul digestiei, dar nu pare să existe nici o evidență decisivă a apariției lui înaintea introducerii alimentelor în stomac. Sîntem nevoiți să considerăm că apare din procesul digestiei, mai degrabă decît făcînd parte din constituția sucului gastric, deoarece, dacă ar fi așa, nu sîntem capabili să explicăm modalitatea în care acesta acționează în convertirea chimică a alimentelor". Dovada finală că e vorba de acidul clorhidric a apărut în 1852, din analizele detaliate ale lui Friedrich Bidder (1810—1894), fiziolog rus, prin lucrarea *Sucurile digestive și metabolismul, cercetare chimico-fiziologică.*

Chimistul german Ehrhard Friedrich Leuchs (1800—1837), studiind acțiunea amilolitică a salivei, pune în evidență amilaza salivară.

Aceasta, ca și alte exemple, i-au atras atenția lui Jöns Jakob Berzelius (1779—1884), care a tratat subiectul enzimatic cîțiva ani de zile, iar în 1835 recunoaște caracterul catalitic al enzimelor, în diferite lucrări de cataliză și biocataliză. Contribuția lui Liebig în acest domeniu este deosebit de importantă. Berzelius a sugerat, în 1807, ca substanțele obținute din organisme vii sau care au fost odată vii, să fie denumite substanțe organice, iar celorlalte să li se spună substanțe anorganice. El a arătat că, în timp ce e posibil să transformi destul de ușor substanțele organice în anorganice, reversul era imposibil, cu excepția agenților vieții. Ca să prepari substanțe organice din anorganice, trebuie inclusă o „forță vitală" prezentă doar în țesuturile vii. Savantul suedez sugerează numele de „cataliză" pentru fenomenele enzimatice cunoscute empiric sau demonstrate experimental pînă la el. Cuvîntul cataliză își are originea în limba greacă *(a strica; a descompune)* și probabil s-a referit la acidul catalizator care descompune amidonul.

Pe la mijlocul secolului al XIX-lea, Louis Pasteur a fost consultat de către unul din marii industriași francezi de vinuri, deoarece vinul și berea se acreau deseori în timp și astfel se pierdeau valori imense. Cercetînd la microscop, Pasteur a descoperit că atît vinul cît și berea formau, în timp, celule sferice de drojdie. Cînd vinul și berea se acreau celulele de drojdie se alungeau. Deci, în mod clar, erau două tipuri de celule de drojdie: unul care producea alcool, iar altul care, mult mai încet, acrea vinul, „îl otetea".

Încălzind ușor vinul, celulele de drojdie erau distruse și procesul oprit. Astfel, Pasteur a descoperit că fermentația alcoolică obișnuită depinde de acțiunea celulelor vii de drojdie.

L. PASTEUR

De atunci, investigațiile în fenomenele de fermentație au concentrat atenția asupra agenților care determină schimbări chimice în mediul înconjurător. Acești agenți sînt denumiți *enzime*.

Enzimele nu sînt organisme vii ca bacteriile sau mucegaiul, dar pot fi descrise ca substanțe cu azot, neorganizate, coloidale, prezente în animalele vii și plante, cu toate că ele însele sînt fără viață, fiind formate doar din materie vie. Dacă la început a constituit doar o ipoteză, mai apoi s-a demonstrat că enzimele acționează ca niște catalizatori asupra unor substanțe ca hidrații de carbon, grăsimile, proteinele, transformîndu-le în substanțe simple care pot fi absorbite sau folosite de organismul viu.

Orice specie de plante sau animale pare a poseda o anumită grupă de enzime care nu corespund exact enzimelor similare din alte specii. Numărul enzimelor individuale poate ajunge la milioane. Din cele amintite se poate vedea că viața, așa cum o știm, nu poate exista fără enzime.

Omul, el însuși, își începe viața printr-o reacție enzimatică, deoarece sperma eliberează o enzimă care atacă învelișul din jurul ovulului și permite unui singur spermatozoid să intre și să-l fecundeze. Enzimele ne țin în

viață, iar atunci cînd viața se stinge, descompunerea enzimatică întoarce materialul „constructiv" la un depozit în care viața apare sub forma materialelor neprelucrabile.

De obicei, alcoolul arde în oxigen numai după ce a fost încălzit la o temperatură înaltă la care vaporii lui se aprind. H. Davy a arătat că aceasta, în prezența catalizatorului de platină, are loc și fără o încălzire prealabilă. Fenomenul ar putea fi argumentat de faptul că procesele chimice din țesuturile vii se exercită în condiții foarte blînde, pentru că în țesuturi sînt prezenți anumiți catalizatori care nu se găsesc în lumea fără viață.

Într-adevăr, în 1833, așa cum s-a arătat, mai înainte ca J. J. Berzelius să fi cercetat aceste probleme, un chimist francez, Anselme Payen a extras din mugurele de orzoaică o substanță care a putut descompune amidonul în zahăr, chiar mai repede decît mediul acid și în 1833 îi dă numele de „diastază".

Conversia amidonului în zahăr este un fenomen preliminar și în fermentarea boabelor de grîu. La începutul secolului al XIX-lea era cunoscut faptul că un extract de malț poate transforma amidonul solubil, în timp foarte scurt, în dextrină și zahăr. Treptat, s-a găsit o metodă pentru izolarea ingredientului activ de malț. Aceasta a constat în amestecarea unor muguri de orz (malț) cu puțină apă pentru a-i acoperi și, după trei sau patru ore, extractul a fost separat prin intermediul unui filtru presă. Soluția limpede a fost apoi amestecată cu un alcool puternic, formîndu-se un precipitat. Acesta a fost colectat, spălat cu alcool și uscat în prezența acidului sulfuric, în vid.

Preparată astfel, diastaza se prezintă ca o pudră galbenă, foarte solubilă în apă, posedînd proprietățile active ale extractului de malț. Proprietatea caracteristică a diastazei e puterea ei de transformare a amidonului într-un amestec de maltoză și dextrină.

Maltoza e un zahăr relativ simplu, seamănă cu cel obținut din trestia de zahăr obișnuită sau din sfecla de zahăr, din punct de vedere al compoziției. Dextrina este un hidrat de carbon mult mai complex, asemănător amidonului însuși.

Diastaza, sau o substanță asemănătoare ei în acțiunea asupra amidonului, pare larg distribuită printre plante, prezentă în frunze și alte organe, ca și în boabele tuturor cerealelor atît germinate, cît și neîncolțite.

Fermenții au fost obținuți și din organisme animale.

Primul dintre aceștia a fost extras din sucul digestiv, iar Réaumur a arătat că digestia e un proces chimic.

René Antoine Ferchault de Réaumur (1683—1757), medic și fizician francez, în dorința de a demonstra natura chimică a digestiei, a făcut mai multe experiențe. În anul 1752, de exemplu, în timpul unui experiment a plasat bucăți de carne în cîțiva cilindri mici de metal deschiși la ambele capete (capetele fiind acoperite de o plasă de sîrmă cu ochiuri mari). A luat un șoim înfometat, pe care l-a plasat în fața cilindrilor. Pasărea a apucat rapid cîteva bucăți de carne și le-a înghițit imediat. Șoimii, de obicei îngurgitează materiale nedigerabile. Bucățile de carne erau prea mari și, folosindu-se de cîteva cunoștințe din viața acestor animale de pradă, Réaumur a determinat șoimul să elimine o parte din carnea parțial digerată, în interiorul unuia dintre cilindri, peste conținutul deja existent. Conținutul stomacal era alcătuit din carne parțial digerată și sucuri stomacale care, stoarse peste carnea din cilindri au digerat-o treptat. Problema s-a rezolvat, demonstrația avînd loc sub ochii experimentatorului. Deci, digestia e un proces chimic, iar rolul chimiei în procesele vitale a fost definitiv stabilit.

Naturalistul german Theodor Schwann, pornind de la ideea cunoscută pînă la el că acidul clorhidric conținut în sucul gastric era singura cauză a descompunerii alimentelor în componenți simpli, a arătat, în 1835, că sucul gastric conține un catalizator pe care l-a numit *pepsină* și care se găsea efectiv în procesul de descompunere a alimentelor. Cuvîntul ales de Schwann, fondatorul teoriei celulare, pentru acest ferment, e tot de origine greacă și înseamnă „a digera".

Referitor la teoria celulară, Th. Schwann a demonstrat că animalele, la fel ca plantele, sînt constituite din celule; fiecare celulă e înconjurată de o membrană care o separă de lumea înconjurătoare; țesuturile despre care amintește Xavier Bichat (1771—1802), medic și fiziolog francez, erau constituite din celule cu o varietate particulară. Botanistul german M. J. Schleiden și Th. Schwann au meritul de a fi elaborat teoria celulară, cu toate că o mulțime de alți savanți au contribuit la definitivarea ei. Oricum, Schwann a descris-o în lucrarea sa apărută în 1839, *Cercetări microscopice asupra concordanței de structură și dezvoltare a animalelor și plantelor*, lucrare în care se afirmă că și organismele animalelor sînt constituite din celule.

Liebig a adăugat o notă sceptică și prevăzătoare la articolul lui Schwann, cînd l-a publicat în „Analele" sale, arătînd cît de puțin era apreciat rolul enzimelor la acea dată. Dar destul de curînd au fost descoperite și alte enzime. Astfel, *ptialina* a fost izolată din salivă în 1845, de Louis Mialhe (1807—1886), iar lucrările bine cunoscute ale lui Claude Bernard asupra sucului pancreatic arată că sucul gastric nu era singurul agent responsabil pentru digestie.

Descoperindu-se din ce în ce mai mulți fermenți în ultima jumătate a secolului al XIX-lea, a devenit evident faptul că aceștia erau catalizatori speciali ai țesuturilor vii, catalizatori care au făcut minuni pentru organismele vii.

În perioada de sfîrșit al secolului al XIX-lea, se bănuia că fermenții, după natura lor sînt proteine, deși acest lucru n-a fost demonstrat experimental la acea dată.

În afirmațiile lor, adepții teoriei vitaliste din acea perioadă au exagerat, enunțînd faptul că fermenții acționează la fel de bine în afara cît și în interiorul celulei. În unele cazuri, fermenții izolați din sucurile digestive într-o eprubetă și-au îndeplinit rolul foarte bine.

Teoretic s-a vehiculat ideea obținerii unor modele din toate variantele de fermenți. Se credea că orice reacție produsă în organismele vii poate fi copiată în eprubetă, fără aportul suportului vital. La acea dată, fermenții studiați erau lipsiți de viață, Vitaliștii afirmau că fermenții din sucurile digestive își desfășoară activitatea în afara celulelor, deoarece un suc digestiv turnat într-un intestin poate fi la fel de bine turnat într-o eprubetă. Fermenții din interiorul celulelor care-și desfășurau integral viața în celule, erau un caz aparte, fiind sub controlul chimiștilor.

În urma acestor observații, fermenții au fost împărțiți în două clase: fermenți organizați sau cei care acționează în interiorul celulelor și fermenți neorganizați sau cei care acționează în afara celulelor.

În acest sens, în 1878, fiziologul și chimistul german Wilhelm Kühne propune ca denumirea de ferment să fie folosită doar pentru procesele referitoare la viața intracelulară. Pentru fermenții care pot acționa în afara celulelor, el a sugerat cuvîntul „enzime".

Claude Bernard, fost profesor al lui Kühne, a dezvoltat o observație mai veche a lui Gabriel Gustav Valentin

(1810—1893) referitoare la sucul pancreatic. El a arătat, în 1846, că acest suc poate descompune amidonul la fel ca saliva și că digeră grăsimile și proteinele. W. Kühne i-a completat opera printr-un studiu detaliat al acțiunii sucului pancreatic asupra proteinelor și prin izolarea *tripsinei* în 1876.

Mai tîrziu, împreună cu Russel Henry Chittenden, C. Bernard a obținut un mare număr de produse intermediare de proteine digestive, demonstrînd astfel multe lucruri noi din natura procesului digestiv. Chittenden a înființat la Yale primul laborator de chimie fiziologică din Statele Unite.

În anul 1893, W. Ostwald (1853—1932), probînd experimental natura catalitică a enzimelor, clasifică fermenții printre catalizatori, în sensul chimiei fizice.

Anul 1897 a marcat întreaga poziție vitalistă printr-un puternic șoc provocat de chimistul german Eduard Buchner (1860—1917). El a descoperit fermentația acelulară. Experiența doveditoare a decurs în felul următor: a măcinat celule de drojdie cu nisip, pînă cînd nici una n-a fost lăsată intactă și apoi a filtrat materialul rezultat în urma măcinării, obținînd o cantitate mică de suc de drojdie. Se prevedea că acest suc nu mai are proprietățile celulelor vii din drojdie. Era important ca sucul să fie ținut departe de contaminarea cu microorganisme, pentru că altfel ar fi conținut celule vii, iar testul n-ar mai fi avut valabilitate. O metodă de păstrare a materialelor împotriva contaminării cu microorganisme a fost adiționarea unei soluții concentrate de zahăr. Buchner a descoperit, spre marea lui uimire, că zahărul a început să sufere o ușoară fermentație, cu toate că amestecul era, cu siguranță, lipsit de viață. Continuînd experiența, distrugînd celulele de drojdie cu alcool, a descoperit că celulele moarte fermentează zahărul la fel de rapid ca și cele vii.

Spre sfîrșitul secolului al XIX-lea s-a ajuns la concluzia că toți fermenții, atît cei organizați cît și cei neorganizați, erau substanțe moarte care pot fi izolate din celule și își pot desfășura activitatea în eprubetă. Modificînd afirmațiile lui Kühne, li s-a dat numele de „enzimă" tuturor fermenților și s-a acceptat ideea că celula nu conține elemente chimice care ar putea acționa doar în prezența unei forțe vitale.

Deci, deosebirea dintre fermenții neorganizați și enzime era considerată artificială și, potrivit noii concepții,

aproape toate reacțiile organismelor vii se desfășoară cu ajutorul unor catalizatori denumiți, simplu, enzime.

Ideea lui Pasteur potrivit căreia fără viață n-ar avea loc fermentație s-a aplicat doar situațiilor care apăreau în natură. Intervenția omului poate trata celulele de drojdie astfel încît celula și viața ei să fie distrusă, dar constituentul enzimatic să rămînă intact, iar fermentația poate continua, în acest fel, fără aportul vieții.

Acesta a fost cel mai serios eșec al vitaliștilor, dar, totuși, poziția vitalistă era departe de a fi zdruncinată. Rămînea mult teren pe planul descoperirii moleculei proteice (atît enzimă cît și ne-enzimă) și se evidenția faptul că forța vitală nu se punea singură în valoare dintr-un motiv sau altul.

În particular, o altă idee susținută de Pasteur și de Virchow, că nici o celulă n-ar putea apărea fără o celulă mamă, existentă anterior, era o idee aparte despre viață, ei considerînd că mîna omului n-ar putea interveni aici. În general e acceptată ideea că viața urmează legile ce guvernează lumea materială a substanțelor anorganice.

Enzimele sînt singurele proteine biocatalitice sau singurii biocatalizatori proteici. E firesc deci ca structurile generale ale enzimelor să reflecte într-o anumită măsură și însușirile proteinelor.

*

Enzimele pot fi considerate principalii agenți de reglare biologică la nivel molecular. Astfel, *ptializa,* secretată de glandele salivare, transformă amidonul din alimente, în maltoză și dextrină.

Tripsina, secretată de pancreas a fost izolată de W. Kühne și determină descompunerea proteinelor și a derivaților lor, dînd naștere aminoacizilor și polipeptidelor simple. *Pepsina* e conținută în secreția gastrică și acționează mai bine într-un mediu acid, ca de pildă în suc gastric, care conține o cantitate mică de acid clorhidric, iar *tripsina* acționează mai bine într-o soluție alcalină. *Lipaza* descompune grăsimile în glicerină și acizi grași.

Enzimele amintite sînt hidrolitice în acțiunea lor și de aceea se mai numesc *hidrolaze.* O clasă diferită e reprezentată, așa cum s-a mai amintit, de cheag, care e folosit la prepararea brînzei din lapte. „Închegarea" sînge-

lui este determinată de un agent similar, existent în sînge și numit *trombină*.

Enzimele din altă clasă — oxidazele — pot efectua oxidarea rapidă. Procesul oxidativ din țesuturi este de o mare importanță. Totuși, legat de respirație, felul în care acționează enzimele este încă obscur.

*

Din punct de vedere al originii enzimelor, se pare că toate încep să apară în protoplasma vie, dar în etapele timpurii ale existenței vieții pe Terra ele nu arată acțiunea catalitică, adică trăsăturile caracteristice.

Spre sfîrșitul secolului trecut, Emil Fischer arată specificitatea strictă a acțiunii enzimatice (anul 1894).

La începutul secolului nostru apar diferite preocupări privitoare la fermentație. În 1905, biochimistul englez Arthur Harden (1865—1940), împreună cu biochimistul suedez Simon von Euler-Chelpin (1873—1964) descoperă rolul acidului fosforic în fermentație, insistînd asupra fermentației zaharurilor.

Prima schemă a fermentației a fost schițată în 1912, de Neuberg. În același an s-au făcut studii asupra cineticii moleculare, studii ce impulsionează cercetările în domeniul enzimologiei.

În anul 1914, fiziologul și biochimistul japonez Jôkichi Takamine folosește în experiențele sale ca surse enzimatice unele microorganisme.

Natura enzimelor a fost o mare problemă atît pentru cercurile vitaliste, cît și pentru cele nevitaliste.

Chimistul german Richard Willstätter (1872—1942), în 1920, studiind enzimele și bazîndu-se pe greutatea lor moleculară mică, afirmă faptul că ele nu sînt proteine. Eroarea avea să se lămurească însă cîțiva ani mai tîrziu.

Prima enzimă cristalizată, în stare pură, a fost izolată în 1926 de biochimistul american James Batcheller Sumner (1887—1955), laureat al premiului Nobel în 1946. Enzima se numește *urează* și catalizează scindarea ureei în amoniac și bioxid de carbon.

În același an, W. Stein și S. Moore publică studii privind structura enzimelor, confirmînd amploarea pe care a luat-o fenomenul enzimologic. Astfel, în perioada anilor 1926—1930, un grup de cercetători americani au arătat natura proteică a enzimelor, deschizînd noi perspec-

tive cercetărilor. Din grupul amintit făceau parte J. B. Sumner și John Howard Northrop (n. 1891).

Deceniul al treilea al secolului nostru debutează cu reale preocupări ale biochimiștilor pentru cristalizarea enzimelor. Astfel, în 1929—1930, J. H. Northrop împreună cu M. Kunitz cristalizează *pepsina*, doi ani mai tîrziu, Northrop cristalizează *tripsina*, iar în 1935 obține cristale de *chimotripsină*. De atunci, structura enzimelor a fost inclusă ca o structură de proteine.

*

Fermenții galbeni, cu largi aplicații în medicină și farmacie, au fost descoperiți în 1932 de fiziologul și biochimistul german Otto Heinrich Warburg (1883—1970) și de biochimistul suedez Axel Theorell (n. 1903). De numele lui Warburg se leagă încă două importante descoperiri biochimice, aparținînd aceluiași an, 1932. Este vorba de izolarea enzimei „fermentul respirator Warburg", cu aplicații în activitatea respirației eritrocitelor, precum și despre descoperirea enzimelor flavinice.

A. Theorell are meritul de a fi primul care studiază mecanismele de acțiune ale enzimelor respiratorii. În anul 1934, prin denaturarea apoenzimei fermentului respirator Warburg, obține gruparea lui prostetică. Tot el descoperă structura și modul de acțiune al oxidazelor.

Primul biochimist care dă o structură clară a coenzimei este Hans Karl von Euler-Chelpin.

Toate enzimele sînt constituite din două părți, o parte proteică numită *apoenzimă* și o grupare prostetică, *coenzima*, care poate fi vitamină, hormon, ion metalic. Complexul apo- și coenzimă poartă numele de haloenzimă. Apoenzima asigură specificitatea de substrat, iar coenzima, tipul și viteza de desfășurare a reacției. Coenzimele au fost denumite mult timp extra-substanțe sau substanțe suplimentare.

În multe cazuri două enzime acționează împreună pentru producerea de schimbări caracteristice. Un caz interesant e cel al drojdiei de bere. S-a descoperit că celula drojdiei, ca un întreg, nu e suficientă fermentației alcoolice. Prin măcinare și filtrare poate fi separat un suc care într-o soluție de zahăr determină transformarea enzimatică. Experiențele au arătat că fermentarea glucozei și fructozei de către sucul drojdiei, depinde nu numai de enzima zimază, dar, de asemenea, de prezența unei alte

substanțe. Cînd încă nu a fost cunoscută, a fost separată prin dializă și s-a constatat că se împotrivește fierberii, fără să-și piardă proprietățile activității ei. Aceasta este coenzima.

S-a demonstrat că nici enzima, nici coenzima, prin acțiunile lor proprii nu pot provoca fermentația alcoolică.

În perioada anilor 1935—1936, Theorell, Warburg și Braunstein au descoperit relațiile dintre vitamine și coenzime, obținînd izolarea cofermenților piridinnucleotidici și flavinici, iar patru ani mai tîrziu, Warburg cristalizează cîteva enzime implicate în procesul de fermentație.

Din lucrările lor și ale altor biochimiști rezultă că enzimologia constituie studiul bazelor moleculare ale vieții. Un caracter tipic este marea eficiență catalitică a enzimelor. O reacție decurge în prezența enzimei de 10^8 pînă la 10^{11} ori mai repede decît în absența ei. Numărul de molecule de substrat transformate sub acțiunea enzimei într-un minut, variază între 1 000—1 000 000. Cataliza enzimatică are loc în condiții blînde. Reacțiile care au loc sub influența enzimelor evoluează cu mare viteză la temperaturi în jurul lui 37 °C, la presiunea atmosferică și un pH aproape neutru.

În timpul celui de-al doilea război mondial, unii biochimiști și-au continuat activitatea de cercetare, reușind să facă pași importanți pe drumul descoperirilor științifice. Multe preocupări au fost legate de aspectul proteic sau genetic al enzimelor. Astfel, în 1944, A. Butenandt (1903—1974) și R. Kuhn (1900—1967) au stabilit modul de acțiune a factorilor genetici asupra enzimelor. Un an mai tîrziu, medicul și biochimistul american de origine germană, Fritz Albert Lipmann (n. 1899), izolează din ficatul de porumbel coenzima A și cercetează biochimia transmiterii energiei în țesuturile vii. I s-a decernat Premiul Nobel în 1953.

J. M. Koltz a stabilit, în 1946, numărul centrelor active, variabil de la o enzimă la alta. Zece ani mai tîrziu, biochimiștii americani din diferite colective, au obținut multe rezultate demne de remarcat. Astfel, Arthur Kornberg (n. 1918), utilizînd ADN-polimeraza, a sintetizat ADN „in vitro", în anul 1954. Pentru rezultate din domeniul geneticii i s-a decernat Premiul Nobel în 1958.

În același an, trei geneticieni francezi, François Jacob, André Lwoff și Jacques Monod au demonstrat că sinteza enzimelor metabolice e controlată de acizii nucleici. Ei

sînt laureați ai Premiului Nobel, în 1965, pentru rezultate din domeniul acizilor nucleici.

Demnă de semnalat este activitatea cercetătorilor americani de origine cehă — Carl Ferdinand Cori (n. 1896) și Theresa G. Cori (1896—1957), în domeniul enzimologiei. În anul 1934 ei au realizat sinteza glicogenului, iar ceva mai tîrziu au purificat și cristalizat cinci din enzimele ce participă la metabolismul glucidic. Au studiat, de asemenea, în mod deosebit, fosforilaza ce catalizează transformarea glicogenului în glucoză. Ambii sînt laureați ai Premiului Nobel în 1947.

În anul 1957, A. Kornberg descoperă în *Escherichia coli* un ferment capabil să determine sinteza „in vitro", a macromoleculelor polinucleotide.

Prima enzimă cu secvență aminoacidică a fost descoperită în 1960 de cercetătorii William Stein și Stanford Moore. Un an mai tîrziu, biochimistul german Feodor Felix Konrad Lynnen (n. 1911) stabilește mecanisme de reacție studiate la nivelul electronic și cuantic. El elucidează, de asemenea, mecanismele biosintezei și metabolismului colesterinei și acizilor grași.

În perioada anilor 1955—1961, trei cercetători, W. Hirs, S. Moore și W. Stein au stabilit cu exactitate structura ribonucleazei, enzima care hidrolizează acidul ribonucleic. Descifrarea secvenței din această enzimă pur proteică a fost făcută în 1972 de cei menționați mai sus și de Ch. B. Anfinsen (n. 1916). S-a stabilit că ribonucleaza e formată numai din 24 aminoacizi. Trei ani mai tîrziu s-a stabilit stereochimia reacțiilor enzimatice.

În anul 1978, biochimistul Herschel Kenworthy Mitchell (n. 1913) a sintetizat activitatea enzimelor cu procesele osmotice intracelulare în generarea energiei

CU HANS FISCHER SPRE CELE DOUĂ SEVE ALE VIEȚII: HEMOGLOBINA ȘI CLOROFILA

În ultimele două secole, chimiștii au obținut o serie de succese remarcabile. Chimistul francez A. L. Lavoisier făcuse descoperiri importante nu numai în domeniul chimiei, ci și în al fiziologiei și al biochimiei („Respirația este un proces de oxidare"). Chimistul englez Dalton a readus în actualitate vechea teorie atomică din antichitatea greacă și a modernizat-o, iar chimistul rus Mendeleev avea să o ducă mai departe prin crearea sistemului periodic al elementelor chimice.

L. Pasteur, chimist și el, a devenit cel mai mare bacteriolog al epocii și prin cercetările sale asupra fermentației („fermentația este viața fără aer") a dat un avînt deosebit dezvoltării biochimiei.

În prima jumătate a secolului nostru chimistul german O. Hahn avea să facă cea mai mare descoperire a fizicii contemporane, dezagregarea nucleară și să deschidă un nou ev în istoria omenirii. S-au pus astfel bazele eliberării energiei atomice, dar din păcate și a exploziei atomice.

Așadar, chimiștii au impulsionat puternic nu numai chimia ultimelor două secole ci, de asemenea, fiziologia și fizica, și tot ei au făcut legătura chimiei cu biologia și medicina, dînd acea știință nouă, azi în plin avînt: biochimia, avînd ca punct central în regnul animal hemoglobina din sînge, iar în regnul vegetal clorofila din plantele verzi.

A. HEMOGLOBINA

Se poate considera că medicina modernă începe cu medicul, chimistul și alchimistul elvețian de origine germană Paracelsus (1493—1541), care a reușit nu numai să reformeze chimia, dar și să o îndrepte spre iatrochimie și apoi să încerce vindecarea celei mai complicate boli a acelei epoci: sifilisul.

PARACELSUS

Din capitolul introductiv s-a dedus că medicul englez Th. Sydenham și apoi chimistul francez N. Lemery au avut reale contribuții la descoperirea fierului din sînge. Aceasta a fost o nouă treaptă cîștigată de știință.

Dacă sîngele e esențial pentru aproape toată lumea animală, clorofila e sîngele lumii vegetale.

Reacția clorofiliană a contribuit la diversificarea lumii vegetale, iar hemoglobina din sîngele animalelor avea să ducă încet, ritmic, dar sigur, oxigenul din plămîni spre cele mai ascunse glande și spre cele mai minuscule celule. Iată cum viața vegetală cît și cea animală se reduc în final la fenomene de oxidare, prin intermediul clorofilei la plante și al hemoglobinei la animale, ambele avînd roluri cheie în crearea și ritmicizarea acestui fenomen încă neelucidat suficient nici astăzi: viața.

Un fapt este extrem de curios. Atît clorofila din plantele verzi cît și hemoglobina din sîngele vertebratelor superioare au o structură chimică extrem de apropiată. Și una și cealaltă conțin grupe de atomi aproape identice, legate printr-un atom de magneziu la clorofilă și printr-un atom de fier la hemoglobină. Foarte posibil că acest fapt, pe care-l observase încă în 1901 biochimistul polonez

M. Nencki (1847—1901), l-a impresionat puternic și pe chimistul german Hans Fischer (1881—1945) și l-a tentat să se ocupe îndeaproape de lămurirea fenomenului.

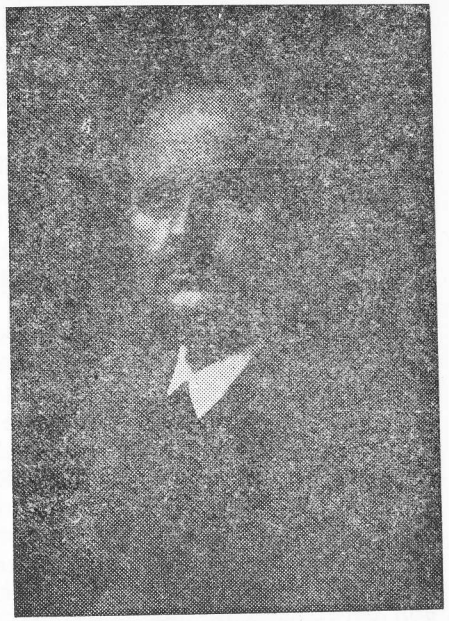
Nu cumva natura a lăsat omului acest mesaj ca să înțeleagă mai ușor legătura dintre viața vegetală și cea animală? Căci așa precum în secolul trecut L. Pasteur prin lucrările sale asupra fermentației și microbilor a dus la biologizarea chimiei, în secolul nostru, Hans Fischer, prin cercetările migăloase, dar strălucit făcute asupra clorofilei și hemoglobinei, a contribuit la chimizarea biologiei.

Un chimist american plin de talent și de fantezie, la începutul unei conferințe pe care H. Fischer a ținut-o în S.U.A. după ce i se decernase Premiul Nobel, l-a prezentat astfel: „Hans Fischer este omul de știință care ne-a arătat de ce iarba este verde și sîngele este roșu".

Într-adevăr, într-o vreme cînd marii cercetători adînceau domenii tot mai restrînse ale științei, cînd R. Willstätter a lucrat o viață întreagă să smulgă naturii secretele clorofilei, Hans Fischer, chimist capabil și ambițios, care studiase chimia la universitățile din Laussane și Marly și medicina la München, cerceta cu o rîvnă greu de prezentat atît misterele clorofilei, cît și ale sîngelui. După ce-și ia doctoratul în chimie (1904, Marburg) și cel în medicină (1908, München), devine profesor la universitățile din München, Innsbruck, Viena și apoi revine la München, la Politehnică, unde între elevii săi l-a avut și pe românul C. D. Nenițescu, cu care a elaborat și publicat lucrări de cercetare științifică.

În anul 1925 Hans Fischer primește medalia Liebig, iar în 1930, pentru cercetări asupra heminei și sinteza acesteia, Premiul Nobel. Cercetările lui H. Fischer se îndreaptă în special spre studiul clorofilei, început sistematic de R. Willstätter. Rezultatele spectaculoase realizate și în acest domeniu sînt onorate cu titlul de doctor honoris causa la Universitatea Harvard (1936), iar în 1937 Universitatea din Londra îi acordă „Medalia Davy".

Principalul component al sîngelui s-a dovedit a fi hemoglobina (conținînd un pigment roșu cu rol important în organism), care este pompată de inimă în toate părțile corpului. Un litru de sînge duce cu sine — sub formă de oxihemoglobină — circa 200 ml de oxigen spre viscere și celule. Numele hemoglobină provine de la cuvîntul grecesc *haima* (sînge) și *globulină* (o proteină). Pigmentul haima care se găsește în hematiile vertebra-



HANS FISCHER

telor le dă culoarea roșie prin fierul pe care-l conține în moleculă. Hemoglobina fixează — după cum s-a menționat — oxigenul în plămîni, dînd oxihemoglobină, o combinație labilă, formă prin care se transportă oxigenul spre toate organele unde este nevoie de el. Aceasta fixează apoi oxidul și chiar bioxidul de carbon la hemoglobină, dînd o carboxihemoglobină — o combinație care se poate retransforma din nou în hemoglobină (Hope-Seyler, 1862). Acest colorant roșu al sîngelui are greutatea moleculară 68 000.

Totuși, unele animale — de exemplu racii — au sîngele nu roșu, ci albastru (spre surprinderea nobilimii engleze din secolul trecut care era convinsă că „numai nobilii au sînge albastru în vene"). Acest tip de „hemoglobină" este hemocianina (*haima* = sînge, *kuanos* = cupru), deci o hemoglobină care conține în moleculă în loc de un atom de fier, unul de cupru, care-i dă culoarea albastră în loc de cea roșie.

Sîngele vertebratelor conține globule, plasmă și gaze. Globulele sînt de două feluri: roșii (sau hematii), identificate de Malpighi în 1665 și albe (sau leucocite), așa cum

arătase englezul W. Hawson în anul 1770. Globulele roșii se găsesc în număr impresionant, aproximativ 5 milioane într-un ml^3 de sînge. Ele conțin globulină, săruri de potasiu și fosfați. Analizele spectrale au arătat prezența fierului (1 g la 200 g hemoglobină).

Globulele albe sînt mult mai puțin numeroase decît cele roșii. Un litru de sînge conține 8 miliarde, adică revine o globulă albă la 750 globule roșii. Mecinikov a arătat că rolul acestora este de a apăra organismul de infecții (de microbi patogeni), luptîndu-se cu „inamicul" prin așa-numita fagocitoză.

Plasma este partea lichidă a sîngelui. Într-un litru de sînge se găsesc circa 550 g de plasmă și 450 g de globule. Plasma se compune din apă, albumină (70—80 g/l), fibrinogen (2—3 g) și săruri minerale (10 g). Lăsat la aer, într-un vas, sîngele se coagulează și se separă în două părți, una grea, roșie, care se lasă la fundul vasului, și un lichid gălbui, serul sau plasma, fără fibrinogen.

Quiton Murat a redat cu multă fantezie acest fapt, scriind: o picătură de sînge este o minusculă parte de mare care suportă 250 000 000 vapoare vopsite în roșu și 370 000 vopsite în alb".

Plasma și globulele albe formează un sînge alb-gălbui care se numește limfă. Limfa se coagulează mai încet decît sîngele și dă un precipitat alb, așa cum arată Vaucaire.

Principala funcțiune a sîngelui este de a transporta oxigen în toate părțile corpului. Mai tîrziu s-a constatat că el transportă nu numai oxigen, ci și zahăr, baze albuminoide, grăsimi, vitamine, hormoni, săruri și chiar apă.

Formula brută a hematiei este $C_{31}H_{30}N_4O_4FeOH$, importanță deosebită avînd fierul conținut în această moleculă.

Dar cine asigură circulația sîngelui? Se știa de mult că inima. Inima este un mușchi plasat în torace, între cei doi plămîni. Ea cîntărește 280—300 g și are aproximativ 10 cm lungime și 10 cm lățime. Ea bate (pulsează) în omul sănătos cu regularitate de ceasornic, de cînd se naște și pînă moare, în medie de 70 de ori pe minut. Prin contracțiile sale ritmice, inima împinge sîngele pînă la extremitățile corpului în 30 de secunde. Fiecare pulsație face să curgă prin vene aproximativ 180 g sînge. Într-un corp cu greutatea de 70 kg inima pompează în fiecare minut 12—13 kg de sînge. Venele sînt canalele

care readuc în inimă sîngele care a circulat în organism pentru a fi reîmprospătat cu oxigen și alte elemente nutritive.

Inima unui om se contractă de 100 000 ori pe zi, iar cantitatea de sînge pompată și transportată într-o viață de om este de 200—300 milioane litri.

Guillemin, impresionat de perfecțiunea acestui mecanism, conchidea: „inima este un motor, stomacul este cazanul, iar alimentele combustibilul". Atîta vreme cît durează viața, această mișcare este continuă. Într-o viață, inima unui om bate de aproximativ 3 miliarde de ori, iar cînd inima se oprește viața se stinge.

*

Rolul deosebit al sîngelui s-a constatat încă din antichitate. Se știa că dacă sîngele curge dintr-un corp în cantitate mare se produce moartea.

S-au făcut încercări de a reda corpului o parte din sîngele pierdut. Astfel, în 1654 medicul florentin Francesco Folli, studiind această problemă, după mijlocul mileniului nostru, transferă sînge de la un animal la altul.

În 1667, medicul englez Wren și apoi Denis, medic la Universitatea din Montpellier, un an mai tîrziu, au făcut primele transfuzii, de la animal la om, folosind sînge de miel, dar experiența s-a soldat cu moartea bolnavului. Încă nu se cunoșteau grupele sanguine și deci intoleranța unui om la sîngele altuia, din altă grupă de sînge. Cu atît mai mult, intoleranța dintre sîngele animal și al omului.

Era perioada în care vechile teorii se clătinau, cînd legendele dispăreau. Ca un ultim suflu de epocă, o legendă spune că în anul 1747, un tînăr chimist italian, cu sensibilități romantice, a vrut să lege chimia, această știință atunci a eprubetei, de dragostea lui pentru o fată căreia îi promisese să-i facă o verighetă de căsătorie cum nu avea nimeni pe lume: o verighetă făcută din fierul pe care-l va scoate din propriul său sînge.

Se știa încă din timpuri vechi că în India și apoi în Grecia antică, celor anemici li se dădea să bea apă în care stătuseră cîteva zile înainte niște resturi de potcoave sau cuie ruginite, care dădeau oxizi de fier.

Chimistul romantic al cărui nume exact istoria nu-l reținuse, nu știa că fierul conținut în sîngele unui om era așa de puțin, aproximativ 4 g, așa că dacă ar fi reușit

să-şi scoată tot sîngele şi apoi tot fierul conţinut în sînge, abia ar fi fost suficient pentru o verighetă subţire şi sărăcăcioasă. ... Şi astfel, verigheta promisă nu se putea face, cu toate sîngerările pe care tînărul italian şi le făcea mereu, slăbind zi de zi. Şi iubita chimistului italian s-a plictisit de aşteptat şi a acceptat un alt logodnic, care i-a oferit o banală verighetă din aur masiv.

*

Să mergem înapoi cu peste două milenii şi să ne amintim ce păreri aveau oamenii de ştiinţă şi filozofii acelor vremuri.

Hipocrat din Kos, marele medic al antichităţii, era convins că sîngele din vene era zămislit în intestine şi împins în circulaţia corpului de ficat. Ne mirăm? Nu, căci şi genialul filozof grec Aristotel, care a trăit aproape în acelaşi timp cu Hipocrat şi a fost profesorul lui Alexandru cel Mare, spunea cu filozofica sa naivitate că frunzele copacilor au rolul de a apăra planta de soare.

Cu încă două milenii mai înainte, medicul şi arhitectul egiptean Imhotep (2778—2723 î.e.n.), divinizat de contemporani atît pentru talentele sale medicale cît şi pentru construirea de piramide, spunea: *inima trimite sînge în viscere şi membre.* Se constată uşor că ştiinţa medicală de acum peste patru milenii nu era mai înapoiată decît cea de acum peste două milenii.

Dintre realizările mai apropiate de timpul nostru menţionăm:

— M. Nencki (1847—1901) constata în 1901 asemănarea între structura hemoglobinei cu a clorofilei.

— În 1912 W. Küster (1867—1929) dovedeşte că hemina are nucleu porfirinic şi dă prima formulă de constituţie a heminei. Menţionăm că acest om de ştiinţă a descoperit, la vîrsta de 20 de ani (1887), salolul, un medicament analgezic, antipiretic şi antiseptic.

— În 1927, Hans Fischer a stabilit structura heminei, doi ani mai tîrziu (1929) face sinteza heminei, iar prin lucrările realizate cu K. Zeile (tot în 1929) constată fără nici un fel de dubiu că porfirinele conţin fier.

— În 1960, J. C. Kendrew (n. 1917) şi M. F. Perutz (n. 1914) arată modelul spaţial al hemoglobinei şi mioglobinei.

Ca încheiere la acest subcapitol, credem că următorul citat din Charles Richet (1850—1935), fiziologul francez care a descoperit anafilaxia, acest fenomen de sensibilizare umană, numit azi alergie, este semnificativ:

„Dacă în istoria fiziologiei ar trebui menţionate numai trei nume, acestea ar fi: *Gallen,* care a făcut distincţia dintre marile funcţiuni organice şi a recunoscut proprietăţile măduvei; *Harvey,* care a descoperit circulaţia sîngelui şi *Lavoisier* care a descoperit funcţiunea chimică a fiinţelor vii (*Lavoisier* par Lucien Scheler, Éditions Seghers, 1964).

B. CLOROFILA

Dacă considerăm că cercetările moderne în ştiinţele medicale încep în anul 1628, cînd medicul englez W. Harvey a descoperit circulaţia sîngelui, atunci cele din domeniul studiului vegetalelor încep cu peste un secol şi jumătate mai tîrziu, cînd chimistul John Priestley a constatat — în anul 1772 — că „plantele verzi dau aer curat" (oxigenul de mai tîrziu).

În 1779, medicul olandez J. Inghenhousz (1730—1799) descoperă fenomenul de fotosinteză, iar în 1796 elveţianul N. Saussure (1767—1845) descoperă faptul că plantele verzi au şi proprietatea de a absorbi oxigen.

Se intra astfel în secolul al XIX-lea. Francezii Pelletier şi Caventou reuşesc, în 1817, să izoleze din plantele verzi clorofila, pe care chimistul suedez J. J. Berzelius începe să o studieze sistematic. O cercetează şi alţii, în formă impură, dar fără rezultate deosebite. Astfel, în 1860—1865, deşi fiziologul german J. Sachs face studii extrem de aprofundate asupra ei, nu reuşeşte să explice ştiinţific fenomenul fotosintezei.

În anul 1870, chimistul german A. von Baeyer (1835—1917), care avea să intre în istoria chimiei, în primul rînd cu sinteza indigoului (1878), explică didactic şi simplu cum în prezenţa clorofilei bioxidul de carbon (din atmosferă) cu apa (din pămînt) sub acţiunea luminii solare dă oxigen şi formaldehidă:

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow O_2 + CH_2O.$$

Formaldehida trece apoi în glucoză şi în final în amidon. Explicaţia lui Baeyer era simplă şi convingătoare, dar se ştia prea puţin despre clorofilă şi mai ales despre

compoziția și structura sa. Chimistul francez A. Gautier (1837—1920), fost asistent al lui Würtz la Paris, arată că clorofila conține carbon, hidrogen, oxigen și magneziu, așa precum tot un francez N. Lemery arătase, încă din 1713, că sîngele mamiferelor conține fier, dar faptul că între structurile hemoglobinei și clorofilei există asemănări puternice avea să se știe mult mai tîrziu. Și astfel, explicația lui Baeyer în legătură cu fotosinteza era acceptată decenii de-a rîndul, fără nici o critică, fără nici o opoziție.

În anul 1937, fiziologul englez R. Hill (n. 1899) arată, pe baza unor experiențe făcute cu oxigen marcat, că chimistul german A. von Baeyer, laureat al premiului Nobel (1905), greșise în concluziile sale, adică oxigenul eliberat de plante în procesul fotosintezei nu provine din CO_2, ci din H_2O, după reacțiile simplificate:

$$2H_2O \xrightarrow{h\nu} 2(H)+2(OH)$$

$$2(OH) \longrightarrow H_2O+\frac{1}{2}O_2$$

Așadar, mai bine de o jumătate de secol elevii, studenții, medicii, botaniștii și chimiștii au învățat o teorie greșită. Acum s-a intrat pe un nou făgaș, iar clorofila a devenit din nou un obiectiv important al preocupărilor oamenilor de știință.

Încă în anul 1901, biochimistul polonez Marcello V. Nencki susținea, încă timid, că între hemoglobină și clorofila din plante există asemănări importante.

În anul 1906 apare un nou mare chimist german, R. Willstätter care, pasionat de problema clorofilei, lucrează în laborator zi și noapte, ajungînd și el la concluzia lui Gautier că clorofila conține în afară de C, H, O și un metal, magneziul. În același an (1906), biochimistul rus M. Țvet (1872—1919) confirmă că sînt două tipuri de clorofile (a și b) și reușește să le separe pe cale cromatografică.

R. Willstätter publică rezultatele cercetărilor sale în anul 1923 în cartea *Untersuchung über Chlorophill*, pe baza căreia primește în 1915 Premiul Nobel. Dar Willstätter face într-un alt domeniu al chimiei fiziologice o mare greșeală. După cum s-a arătat anterior, el susținea, cu autoritatea pe care i-o dădea și premiul Nobel, că *enzimele nu sînt proteine*. Cîțiva ani mai tîrziu avea să se

stabilească, fără nici o ezitare, că, dimpotrivă, *enzimele sînt proteine*.

Cam în aceeași perioadă, chimistul german Hans Fischer a fost impresionat de cercetările din domeniul chimiei vegetale, făcute de alți biochimiști și în special de R. Willstätter și M. Țvet, că există două feluri de clorofile, *a* și *b*, și că ambele conțin magneziu, așa cum hemoglobina la care lucra Fischer conține fier, și că ambele sînt de natură porfinică. Și astfel, după o muncă de ani de zile făcută în special pe fecale de cămilă (care conțin multe porfine), prin care H. Fischer stabilise că porfinele animale conțin fier, acum s-a dovedit că porfinele vegetale conțin magneziu. Asemănarea dintre structura moleculei de hemoglobină cu cea a clorofilei mergea deci mai departe, așa cum avea să stabilească în final H. Fischer.

Anul 1960 aduce un nou succes în domeniul studierii clorofilei. Chimistul american R. Woodward (n. 1913) și colaboratorii săi reușesc să facă sinteza clorofilei. Dar acest tip de clorofilă sintetică, în borcanele laboratoarelor, s-a dovedit a avea o importanță redusă, întrebuințîndu-se aproape numai în cosmetică (apă de gură, pastă de dinți etc.). Cine poate însă ști ce surprize mai aduce viitorul?... Iată de ce considerăm interesantă maxima lui I. A. Herțen: „Știința este organismul viu prin care se dezvoltă adevărul", căci datorită greșelilor lui Baeyer și Willstätter s-au putut realiza succesele de mai tîrziu din acest domeniu.

*

Așadar, fotosinteza este fenomenul asimilației clorofiliene pe baza căreia plantele verzi sintetizează, sub acțiunea luminii solare, din bioxidul de carbon și apă, substanțe organice.

CHIMIȘTII PE URMELE HORMONILOR

Hormonul, ca agent sau mesager chimic, e sintetizat în glandele endocrine. Din ele e eliberat în circulația sanguină, unde se leagă frecvent, reversibil, cu proteine specifice. Complexul hormon-proteină pătrunde în nucleu și provoacă transcripția și implicit sinteza unor proteine specifice, asigurîndu-se astfel adaptarea intraindividuală.

Evoluția descoperirii hormonilor e legată de descoperirea glandelor cu secreție internă, a implicării pe care acești mici corpusculi o au în buna funcționare a întregului organism.

La început s-a constatat existența secrețiilor unor glande, s-a urmărit influența pe care o exercită asupra corpului animal sau uman, fără a se folosi denumiri precise de hormoni sau secreții interne.

Se va prezenta un scurt istoric al evoluției descoperirii hormonilor, urmînd ca, la amintirea glandelor secretoare ale acestor hormoni, să se pună accent pe izolarea și producerea corpusculilor mici care prin administrare echilibrată dau forță, sănătate fizică și morală sau, printr-un exces ori prezență insuficientă, dezechilibrează întregul edificiu al organismului, tulburîndu-i funcțiile fiziologice.

Chiar în antichitate, Aristotel și Pliniu cel Bătrîn arătau că unele glande varsă în sînge din conținutul lor. La începutul erei noastre (în anul 150), în Capadochia, o mică provincie din Asia Mică despărțită de Armenia prin fluviul Eufrat, trăia medicul greco-roman Araetaeus (Areteu), care intuiește cel dintîi funcțiile vitale ale glandelor sexuale masculine (testiculele).

În secolul al XVIII-lea (1779), Théophile de Bordeu (1722—1776), medicul regelui Ludovic al XV-lea, constată că „testiculele dau o formidabilă putere organismului". Aproape un secol mai tîrziu, medicul și fiziologul german Arnold Bertrand (1803—1861) studiază și el rolul secreților glandelor interne și prin injectarea unora dintre acestea el reușește să transforme claponii în cocoși. Era un în-

ceput senzațional. Iată că patru decenii mai tîrziu (1889) medicul francez Charles Edouard Brown-Séquard (1817—1894) își injectează — la vîrsta de aproape 70 de ani — un extract de testicule (de altfel insuficient purificat) și urmărește pe viu, pe propriul său corp, efectele. În curînd avea să scrie „Am constatat o remarcabilă revenire a rezistenței mele fizice".

Mai trece aproape o jumătate de secol pînă ce în 1926 americanii sînt și ei antrenați în aceste cercetări. Profesorul F. Koch de la Universitatea din Chicago ajunge să prelucreze — în stil american — tone întregi de testicule de taur pentru a obține după o muncă de migală deosebită „o fărîmă de elixir". Aceste eforturi nu au fost răsplătite cu rezultate deosebite, încît Charles Kettering avea să scrie „Singura dată cînd nu dorești ca experiența să dea greș, este atunci cînd o încerci pentru ultima oară".

♦

La începutul secolului nostru, un chimist japonez stabilit în S.U.A., Jôkichi Takamine (1854—1922), lucra în industria de amidon și descoperise în anul 1890 o diastază. Dar marea sa realizare cu care va intra în istoria științei avea să fie cea din 1901, cînd descoperă și izolează, din glandele suprarenale, substanța *adrenalină* (cu formula chimică brută $C_9H_{13}O_3N$). Acesta este primul hormon izolat, care, ca efect, face să crească presiunea sîngelui și stimulează sistemul nervos simpatic. Fiziologul american Th. Aldrich (1861—1938) apare și el ca descoperitor al adrenalinei în același an.

Era un nou pas înainte și s-a putut face dovada că hormonii nu erau produse ale imaginației unor medici și chimiști, ci substanțe pe care le poți obține în eprubetă.

Anul următor (1902), fiziologul englez W. M. Bayliss (1860—1924) de la Universitatea din Londra, împreună cu H. E. Starling (1866—1927) descoperă în pancreas un nou hormon, *secretina*. Acum, știința avea la dispoziție hormoni izolați care permiteau experiențe ce aveau să arate acțiunea lor asupra organismului animal.

În anul 1904, biochimistul american W. B. Hardy (1864—1934) face sugestia ca aceste noi produse ale organismului să fie numite *hormoni* de la cuvîntul grec „hormao" care înseamnă a excita, a stimula, a pune în mișcare, deși mai tîrziu s-a constatat că unii hormoni nu excită, ci inhibă.

Sugestia lui Hardy a fost acceptată, astfel că, în lucrările de specialitate — începînd din 1908 — apare noua denumire, „hormonii".

Tot în aceeași perioadă, biochimistul american Edw. C. Kendall (1886—1972) studia glanda tiroidă (guşa), iar eforturile sale îl duc, în 1915, la izolarea unui alt hormon, tiroxina, chiar din glanda amintită. Sinteza acestui hormon avea să o facă abia peste un deceniu C. R. Harington (în 1927).

La sfîrşitul secolului trecut — în 1893 — doi fiziologi germani, Joseph V. Mehring (1849—1908) şi Oskar Minkowski (1858—1931) fac interesante studii asupra organismului şi a diabetului. Determină chiar apariţia diabetului la animale prin sclerozarea pancreasului cu florizină. Era, totuşi, prea devreme pentru concluzii.

În anul 1920, fiziologul român Nicolae Paulescu (1869—1931) comunică rezultatele cercetărilor sale în legătură cu un hormon pancreatic antidiabetic (numit de el „pancreină"), cu efect hipoglicemiant, la Societatea de Biologie din Bucureşti, în cadrul a patru şedinţe, în perioada aprilie-iunie 1920.

Nicolae Paulescu a întreprins primele cercetări în domeniul hormonului antidiabetic încă din anul 1916, folosind ca animale de experienţă cîini. El a introdus extract pancreatic la cîini cărora li s-a extirpat în prealabil pancreasul şi a observat că în mai puţin de o oră scădea zahărul din sînge. Diminuarea zahărului era proporţională cu cantitatea de extract introdusă. Repetînd experienţele cu cîini normali, a observat o hipoglicemie şi la aceştia. Din nefericire, N. Paulescu şi-a întrerupt experienţele pînă în octombrie 1921, cînd le-a reluat, convins fiind de importanţa extrasului de hormon pancreatic.

Fiziologul român îşi publică apoi rezultatele experimentelor într-un memoriu intitulat „Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive", apărut în august 1921 în „Archives internationales de physiologie" din Liège, Franţa.

Cam în acelaşi timp, în februarie 1922, deci la opt luni după ce N. Paulescu îşi publicase rezultatele sale în revista franceză amintită mai sus, medicul american F. G. Banting (1891—1941) de la Universitatea din Toronto şi studentul său, în vîrstă de 22 ani, Ch. H. Best (1899—1978) au comunicat descoperirea insulinei, la Societatea Americană de Fiziologie.

NICOLAE PAULESCU

Numele de „insulină" a fost dat de fiziologul german Julius Robert von Meyer, după latinescul „insula", căci insulina fusese izolată din regiunea pancreasului numită „insulele lui Langerhans". Lipsa insulinei în organism produce diabetul, boală de care sufereau de pe atunci milioane de oameni.

În comunicările medicilor americani, rezultatele publicate în 1921 de Paulescu nu erau amintite.

Banting şi Best urmau să primească Premiul Nobel pentru izolarea insulinei şi cristalizarea ei. Dar încep complicaţiile, căci în 1923 se acordă Premiul Nobel nu lui Paulescu, Banting şi Best, cum ar fi fost normal, ci lui J. J. R. MacLeod şi F. G. Banting.

Canadianul J. J. R. MacLeod (1876—1935), care lucra la acelaşi centru de cercetări, a avut o contribuţie extrem de modestă la această descoperire, iar F. G. Banting nu ştia precis la ce şi cum lucrează asistentul său, Ch. H. Best care, după sute de experienţe, a ajuns la această importantă descoperire. După anunţarea premianţilor Nobel din 1923, Banting s-a arătat extrem de indignat că asistentul său, Ch. H. Best, nu a fost premiat.

Merită menţionată şi părerea biochimistului C. Funck,

publicată în lucrarea *Histoire et conséquence pratiques de la découverte des vitamines,* publicată în Editura Vigor Frères, în 1924: „În 1920 și 1921, dr. Paulescu din România și d-rii Banting și Best de la Universitatea din Toronto au demonstrat în mod decisiv că pancreasul și în special „insulele lui Langerhans" conțin o substanță antidiabetică, ce a primit numele de insulină". Deci, C. Funck nu consideră anul 1921 ca dată a descoperirii insulinei, ci anul 1920, cînd savantul român a publicat datele experiențelor din București.

Așadar, la începutul secolului nostru fuseseră izolați hormoni din glandele suprarenale (adrenalina), din glanda tiroidă (tiroxina) și din pancreas (secretina și insulina). Aceste produse secretate de glandele cu secreție internă sau glandele endocrine (*krinein*=a secreta; *endo*=înăuntru) în cantități infime, de fracțiuni de miligram, s-au dovedit extrem de active. Ele sînt luate de sînge și duse în ficat și rinichi, unde apoi sînt degradate prin metabolism.

Hormonii s-au dovedit a fi o „forță biologică migratoare, minusculă, dar cu puteri uriașe". Ei sînt implicați atît în sinteza enzimelor, cît și în reglarea metabolismului. Curios este faptul că unii hormoni sînt de natură proteică și pot deriva dintr-un singur aminoacid, iar alții aparțin grupului lipidic. Hormonul hipofizar, de pildă, este constituit din trei aminoacizi, insulina din 51, iar adenohipofiza din 90 de aminoacizi. Lucru și mai curios este că chiar unele vitamine (de exemplu, vitamina D) au o structură hormonală. Hormonii au o viață scurtă și, de îndată ce și-au îndeplinit funcția, dispar rapid.

*

Existența și structura hormonilor au preocupat mulți cercetători. În fruntea oamenilor de știință care fac cercetări în acest domeniu se numără Leopold Ruzicka (1887—1976), un elvețian de origine iugoslavă și germanul Adolf Butenandt (1903—1974). L. Ruzicka și-a început studiile în Croația, iar apoi merge în Elveția, la Staudinger, devenind profesor la Universitățile din Zürich (în Elveția) și Utrecht (în Olanda). Era un mare pasionat în studiul hormonilor și vitaminelor.

Chimistul german Adolf Butenandt era mai tînăr decît Ruzicka cu 16 ani, dar mult mai dinamic decît acesta. Se născuse în localitatea Bremenhaven Lehe și fusese elevul lui Windhaus la Universitatea din Göttingen, la care și-a luat apoi doctoratul. Această universitate se mîndrea cu faptul că acolo fusese profesor marele F. Wöhler.

Tînărul Butenandt a urmat cursuri de specializare și apoi a activat la universitățile din Marburg, Danzig (azi Gdansk din R. P. Polonă), Tübingen, München, Berlin, unde fusese numit director al Institutului de Biochimie.

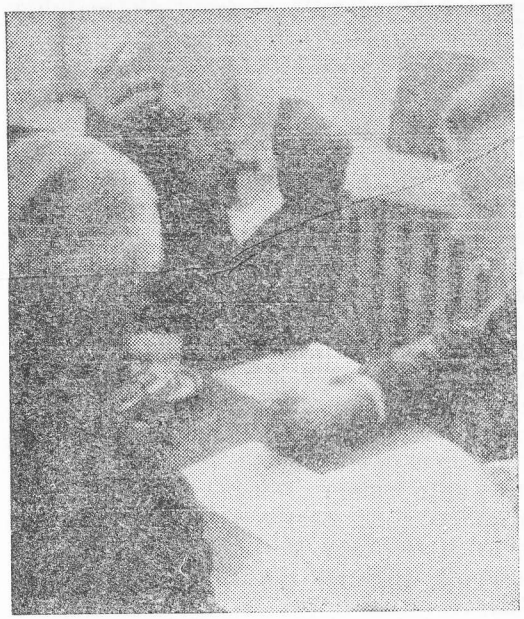
În perioada postmergătoare primului război mondial, chimistul român C. D. Nenițescu (1902—1970) își perfecționează studiile în Elveția și Germania. L-a cunoscut pe Butenandt, care era aproape de aceeași vîrstă și s-a împrietenit ușor cu acesta. Au rămas apoi în relații de colaborare toată viața.

După experiența cîștigată prin izolarea și studierea hormonilor extrași din glandele suprarenale, din pancreas și tiroidă, oamenii de știință (chimiști și medici, farmaciști și biochimiști) se pregăteau să atace cel mai dificil domeniu al acestei categorii de substanțe: hormonii sexuali. Se preiau, pe baze riguros științifice, primele observații făcute după experiențele francezului E. Brown-Séquard, ale americanului G. Koch și rusului Serge Voronoff (1866—1951).

În această efervescență a cercetărilor, după meticuloase experiențe, Butenandt, cercetînd hormonii sexuali, reușește să izoleze din urina femeilor gravide, în 1929—1930, deci la 26 de ani — hormonul feminin *estrona,* secretat de ovare. Purifică de numeroase ori această substanță și o obține sub formă cristalină. Împreună cu E. D. Doisy (n. 1893) și E. Laquer (1880—1947), izolează, tot din urina femeilor gravide, hormonul steroid endocrin, *estradiolul* ($C_{18}H_{24}O_3$). Acest hormon avea să devină de o importanță deosebită după 1941, cînd Ch. B. Huggins arată posibilitatea folosirii lui în tratarea cancerului prostatic.

Încurajat de rezultate, Butenandt devine pasionat de acest domeniu încîlcit al hormonilor sexuali și reușește să izoleze, în anul 1934, primul hormon masculin, *androsterona,* pe care o purifică, iar în același an, L. Ruzicka îi stabilește structura chimică. Pentru izolarea androsteronei Butenandt a prelucrat 25 000 l de urină bărbătească, dar cînd a cercetat proprietățile androsteronei a constatat că este mai slabă chiar decît același hormon obținut de Koch în S.U.A. Deși la început acest hormon a fost extras din urina masculină, mai tîrziu a fost sintetizat din colesterol. Tot în 1934, Butenandt izolează și un hormon feminin, *progesterona* sau progesteronul, produs de corpul galben.

*



A. BUTENANDT, cu prilejul unei vizite la Institutul Politehnic București.

Efectele spectaculoase ale hormonilor deschid oamenilor de știință un nou drum spre celebritate și spre premiile Nobel.

Și alți cercetători abordează acest teren plin de speranțe, dar și de capcane, al hormonilor. În 1934, austriacul Ernest Laquer izolează, la Amsterdam, cel mai important hormon masculin, *testosterona* sau testosteronul. El a fost izolat din testicule de taur, iar apoi sintetizat de Ruzicka din colesterol. Se folosește la tratarea unor carențe sexuale și a cancerului mamar. Butenandt, împreună cu elvețienii Ruzicka și A. Wettstein reușesc să-i stabilească îndată constituția chimică. Activitatea și realizările deosebite ale lui Butenandt nu se putea să nu fie apreciate și prețuite cum merită. În 1939, i-a fost acordat, alături de L. Ruzicka Premiul Nobel pentru chimie.

Reținem că principalii hormoni sexuali feminini sînt *foliculina* (estrona) și *progesterona* (hormonul corpului galben), iar hormonii masculini, *androsterona* și *testosterona*. Terminația „ona" este datorată faptului că ei au în structura lor chimică și funcția cetonă. Sînt întîlniți și sub denumirea de progesteron, testosteron etc.

În anul 1970, A. Butenandt, la invitația prietenului său C. D. Nenițescu, directorul Institutului de Chimie Organică a Academiei R. S. România, vizitează țara noastră și în special Institutul Politehnic București, catedra de chimie organică a profesorului C. D. Nenițescu.

Premiul Nobel acordat la 36 de ani îl stimulează mai mult pe Butenandt în activitatea biochimică. El a observat că în zilele însorite de vară, cînd pe cîmpii înverzite zboară fluturii multicolori, ei simt, chiar la o distanță de cîțiva kilometri, existența unui fluture-femelă care, pentru a seduce fluturii masculi, lasă în atmosferă o substanță extrem de fină și volatilă, un parfum diafan pe care cel mai mic curent de aer îl duce la distanțe foarte mari, de kilometri. Fluturii masculi primesc acest mesaj și se îndreaptă spre locul unde se găsește fluturele femelă. Butenandt era convins că acest „parfum" este de fapt un „semnal biochimic". Se pasionează de această problemă pentru a cunoaște substanța misterioasă atunci, care ispitea fluturii masculi la așa mari distanțe.

După 20 de ani de cercetări riguroase de laborator, reușește să extragă, în 1959, din 500 000 fluturi femelă, abia 1/20 000 parte dintr-un gram de substanță activă. Analizată spectral a primit numele de „feromon". Problema nu și-a pierdut nimic din senzaționalul ei. Butenandt lucrează, în continuare, cu P. Karlson și M. Luscher, reușind să izoleze aproape 50 de feromoni. Așa lucra Butenandt, cu migală, decenii de-a rîndul, pentru lămurirea unei singure probleme.

*

Așadar, hormonii sînt substanțe organice specifice, secretate de celule grupate în formații glandulare, de unde sînt preluați direct de circuitul sanguin pentru a fi transportate la distanță, în așa numitele celule-țintă. Aici, acțiunea lor provoacă modificări de structură sau de funcție. Rolul hormonului este de a excita celula țintă.

Unii hormoni excită secreția anumitor glande din subordinea lor funcțională. Se numesc hormoni glandotropi. Alții sînt efectori, acționînd asupra unor celule contractile (hormonii vasopresori) sau chiar asupra întregului corp (hormonul de creștere).

La începutul secolului se știa că hormonii se varsă în circulația sanguină generală. Cercetările ultimilor ani au demonstrat că distribuția hormonilor se poate face și prin-

tr-o subreţea sanguină, localizată, de exemplu sistemul port hipotalamo-hipofizar. Hormonii pătrund chiar în spaţiile intercelulare ale organului secretor. Astfel, testosteronul, hormon testicular, e difuzat în spaţiile interstiţiale ale testiculelor. Acest fapt permite ca hormonul respectiv să fie folosit şi de alte celule, situate în apropierea locului de secreţie a hormonului. În ansamblu, însă, hormonii sînt difuzaţi pe cale umorală.

Structura chimică a hormonilor prezintă o mare varietate, astfel încît biochimiştii se află în mare dificultate la o eventuală clasificare a lor. Se ştie că unii sînt derivaţi ai grupului lipidic, alţii derivă din proteine, cei din a doua categorie pot deriva dintr-un singur aminoacid, deşi, de regulă, hormonii proteici (sau protidici) sînt polipeptide simple sau complexe. La glicoproteine, de exemplu, numărul aminoacizilor variază mult, ei fiind cuplaţi în lanţuri, legate între ele prin punţi. De exemplu, hormonul hipofizar (T-Rh), cu rol în stimularea secreţiei tiroidiene, are numai 3 aminoacizi în moleculă, iar somatotropina, elaborată tot în adenohipofiză, conţine 190 aminoacizi. Hormonii lipidici au în constituţia lor un nucleu sterolic, iar cei tiroidieni conţin un nucleu fenolic.

Cercetările biochimice au arătat că structura chimică a hormonilor e simplă, dar activitatea lor în organism e complexă, cu efecte foarte importante. De regulă, interacţiunea hormonului cu celula-ţintă nu modifică structura chimică a hormonului.

În afara hormonilor propriu-ziși, s-au identificat cîţiva factori hormonali, aşa-numiţii mediatori chimici. Ei sînt secretaţi de celule neglandulare din ţesutul cerebral, hepatic, conjunctiv, neavînd o funcţie hormonală de sine stătătoare, bine precizată. Unii derivaţi vitaminici, deşi nu sînt secretaţi de glande specializate, participă la reglarea metabolismului. De exemplu, derivaţii vitaminei D, contribuie la reglarea metabolismului calciului împreună cu hormonii glandelor paratiroide.

Studiul sistematic al hormonilor a început paralel cu progresele tehnice, cu dezvoltarea biologiei, fizicii şi chimiei moderne, permiţînd astfel să se stabilească o structură precisă a acestor minusculi corpusculi — hormonii —, precum şi a rolului pe care-l au în organism. Hormonii au o acţiune specifică la nivelul celulelor, asupra enzimelor, reglînd şi coordonînd funcţiile celulare.

Aşadar, din vechime s-au încercat diferite demonstraţii

empirice ale existenţei acestor secreţii glandulare, prin mijloace experimentale modeste. Pentru a se pune în evidenţă secreţiile glandulare şi importanţa lor pentru organism, s-a recurs la mai multe metode.

De exemplu, prin extirparea unei glande apar diferite tulburări, în organismul supus experienţelor. Astfel, scoaterea pancreasului provoacă diabet, extirparea hipofizei opreşte creşterea, extirparea testiculelor sau a ovarelor produce dereglări caracteristice „castrării". Îndepărtarea acestor tulburări provocate se face prin administrarea de diferite extracte glandulare: extractul pancreatic, care conţine insulină, ameliorează diabetul; extractul activ din hipofiză duce la reluarea creşterii, iar castrarea se îndepărtează prin administrarea unor cantităţi mici din extracte ale organelor sexuale. Dacă unui organism normal i se administrează extracte glandulare, se produc tulburări opuse celor obţinute prin extirparea glandei respective. Gigantismul apare prin administrarea extractelor hipofizare active.

La începutul cercetărilor din vastul cîmp experimental al hormonilor, s-au folosit extracte glandulare. Mai tîrziu, prin dezvoltarea tehnicilor de investigare biochimică, s-a putut trece la izolarea hormonilor, ei constituind, de fapt, factorii activi ai extractelor glandulare, aşa cum s-a amintit în paginile anterioare.

*

Pe scara evoluţiei descoperirilor legate de hormoni, un loc aparte îl ocupă stabilirea structurii chimice a acestora. Se vor aminti, pe scurt, cîteva noţiuni despre aspectul chimic al acestor infiniţi mici. Unii hormoni derivă din colesterol (sterolici) şi au structură chimică asemănătoare cu a lipidelor. Din această categorie fac parte hormonii corticosuprarenali şi cei sexuali. Caracteristica chimică de bază o constituie faptul că au patru nuclee inelare. Cercetările biochimice din anii '60—'70, efectuate de un grup de biochimişti americani din cîteva universităţi ale S.U.A. au dus la stabilirea structurii chimice a unor hormoni sterolici importanţi, ca hidrocortizonul, testosteronul, estradiolul.

Din punct de vedere al structurii chimice, unii hormoni au o structură simplă (adrenalina, care derivă din aminoacidul tirozină), alţii au structură mai complexă: ocitocina e formată din lanţuri polipeptidice, alcătuite din opt

aminoacizi. Hormonul corticotrop e format dintr-un lanț de 39 aminoacizi, iar insulina are în moleculă două lanțuri legate între ele prin două punți disulfidice, alcătuite din 30, respectiv 21 de aminoacizi.

Circulația hormonilor în organism, distribuția și timpul lor de acțiune se poate urmări prin utilizarea izotopilor radioactivi. Metoda constă prin înlocuirea în molecula hormonului a unui element constitutiv, cu echivalentul său radioactiv. Apare astfel hormonul „marcat", care poate fi urmărit și detectat în organism prin folosirea unei aparaturi și tehnici speciale. Trebuie subliniat faptul că hormonul radioactiv introdus în organism are același comportament cu cel al hormonului natural. Spre exemplificare ne vom opri asupra hormonilor tiroidieni. Aceștia conțin iod (tiroxină). Iodul e necesar sintezei hormonale, iar dacă se administrează iod radioactiv, acesta va fi fixat de tiroidă în locul iodului natural, obținîndu-se hormoni marcați. Această metodă constituie o posibilitate de investigare de către medici a unor tulburări apărute în organism și manifestate la nivel hormonal. Folosindu-se iod radioactiv, raportîndu-se la starea normală a organismului, se poate aprecia cantitatea de producere a hormonilor tiroidieni, precum și viteza de apariție a lor. Valorile acestea sînt mari în cazul hipertiroidismului (boala Basedow) și mult scăzute în cadrul stării de hipotiroidism (mixedem).

Biochimiștii ultimelor trei decenii, alături de medici, au cercetat substanțele care împiedică sau stimulează sinteza hormonilor, ori influențează acțiunea acestora la nivelul organelor și țesuturilor. În cazul hormonilor tiroidieni s-a descoperit *tioureea* (tiuracilul), care împiedică sinteza hormonilor tiroidieni. Astfel, în 1943, endocrinologul american Edwin Bennet Astwood (n. 1909) introduce în terapeutica gușii un antitiroidian de sinteză, care este, de fapt, tiuracilul. În același an, Paul Francis Hahn (n. 1908), fiziopatolog american, studiază absorbția fierului radioactiv în tractul gastrointestinal.

Unele substanțe stimulează producerea hormonilor. De exemplu, sulfamidele hipoglicemiante, care sînt derivați ai sulfonilureei, stimulează secreția insulinei, mărindu-i efectul la nivelul țesuturilor. Alte substanțe blochează sinteza adrenalinei etc.

Cunoașterea structurii chimice, precum și comportamentul hormonilor în organism, a ajutat biochimiștii la producerea lor pe cale artificială. Primele animale testate

au fost bovine și ovine, cărora li s-au extras hormoni din diverse glande. Datorită tehnicilor laborioase și dificile, precum și a cantităților infime obținute, primele preparate au fost extrem de scumpe. S-a trecut astfel, de la extractele glandulare la producerea hormonilor pe cale sintetică, cunoscîndu-se necesitatea utilizării hormonilor și în alte afecțiuni ca: boli reumatismale, boli de ficat, alergice etc. Importanța extractelor glandulare n-a fost nicidecum neglijată. În unele situații, însă, e nevoie de cantități considerabile de glande pentru a realiza un extract total activ, care se poate face doar din glande cu conținut de hormoni în depozit (glanda tiroidă). Tiroxina, hormon tiroidian, a fost sintetizată în 1927 (C. R. Harington și G. Barger). Ca exemplu de extract glandular ne oprim asupra celui suprarenal activ, obținut de W. W. Swingle și J. J. Pfiffner — biochimiști americani, în 1929.

După cum s-a mai amintit, hormonii sînt substanțe secretate de anumite glande. Glandele omului, care ajută și determină creșterea și dezvoltarea organismului, adaptarea și corelarea activității diferitelor sisteme și aparate la condițiile în continuă transformare ale mediului intern și extern, sînt reglate de sistemul nervos și de cel endocrin. Sistemul endocrin e constituit din glande care nu au canal excretor, iar produsele de secreție sînt eliminate direct în sînge.

Hormonii, produșii glandelor endocrine, conduc reacțiile de asimilare și de dezasimilare, determină creșterea individului, intervin la contracțiile mușchilor etc. Sînt asemuiți în acțiunea lor cu catalizatorii din reacțiile chimice, fiind la fel de sensibili la acțiunea unor doze foarte slabe de substanțe inhibitoare. Se știe că organismele vii sînt niște „detectoare ultrasensibile".

Rolul „infiniților mici" în fenomenele vitale este una dintre descoperirile actuale cele mai mari ale biochimiei și biologiei. Excitația, inhibiția, sînt două faze ale vieții pe care le găsim atît în domeniul sistemului nervos cît și în cel al hormonilor.

În sistemele vitale întîlnim antagonismul produselor de secreție ale diferitelor glande: o injecție de adrenalină (secreție a medularei suprarenale) ridică procentul de glucoză sanguin, pe cînd o injecție de insulină (substanță secretată de pancreasul endocrin) îl scade. Cele două sisteme — nervos și glandular — acționează prin schimburi mutuale, glandele endocrine acționînd prin hormonii lor asu-

pra sistemului nervos. Acesta, la rîndu-i, controlează secreția glandulară. Glandele sînt chiar ele subordonate uneia dintre ele, hipofiza, o mică glandă bilobată, ascunsă sub baza creierului, care constituie centrul conducător al sistemului endocrin.

Multiplelor întrebări referitoare la dualitatea nerviglande li s-a putut răspunde în urma descoperirilor treptate din domeniul biochimiei sistemului endocrin.

Cînd medicina încă nu era o știință de sine stătătoare, medicul și anatomistul englez Thomas Wharton (1610—1673) publică la Londra lucrarea *Adenografia sau descrierea glandelor din întregul corp* (1656). Apar scurte și vagi referiri și la glandele endocrine, iar în 1687, un alt medic și anatomist german, Johann Konrad Brunner (1653—1727), publicase la Heidelberg *De glandulis in duodeno intestino detectis (Despre glandele descoperite în duoden).*

S-a arătat că, în 1855, Charles Édouard Brown-Séquard, medic și fiziolog american de origine franceză, studiază glandele endocrine și constată că acestea deversează direct în sînge produsele secreției lor. Experiențele au fost făcute pe animale, ajungîndu-se la concluzia că, în absența acestor glande, animalele mor. Studiul a fost făcut împreună cu Thomas Addison (1793—1860), clinician englez.

Termenul de „secreție internă" este pentru prima dată introdus în medicină în 1885 de medicul, fiziologul și filozoful francez Claude Bernard. Acesta publică la Paris *Lecții de fiziologie experimentală aplicată la medicină.* În lucrare este prezentată funcția endocrină glicogenică a ficatului.

Contribuția românească la descoperirile din domeniul glandelor endocrine e semnalată în 1895 prin lucrarea lui Alexandru N. Vitzu (1853—1902), naturalist, fiziolog și endocrinolog român, care publică în București *Doctrina secrețiilor interne din punctul de vedere al rolului ce-l au în organism.*

Primul tratat de endocrinologie aparține românului Constantin I. Parhon (1874—1969), endocrinolog, psihiatru și gerontolog. Acesta publică la Paris în colaborare cu neurologul și endocrinologul Moise A. Goldstein (1872—1955), în anul 1909, lucrarea *Les sécrétions internes. Pathologie et physiologie (Secrețiile interne. Patologie și fiziologie).*

Un an mai tîrziu, în 1910, endocrinologul german originar din Banat, Arthur Biedl (1869—1933), publică la Berlin și Viena *Secreția internă.* Medicul și fiziologul francez Marcel Eugène Émile Gley (1857—1930) își tipărește, în 1914, la Paris, volumul *Secrețiile interne, principii fiziologice, aplicații în patologie.*

Înrudirea de structură a hormonilor cu vitaminele este pusă în evidență în jurul anului 1920 de William Cramer (1878—1945), biochimist german stabilit în S.U.A., Georges Mouriquand (1880—1966), pediatru francez și Frederick Gowland Hopkins (1861—1947), fiziolog și biochimist englez.

În perioada anilor 1929—1934, biochimistul austriac Ernest Laqueur izolează mai mulți hormoni steroizi. Aceeași activitate o desfășoară și fiziologul și biochimistul elvețian de origine poloneză Tadeus Reichstein (n. 1897).

În 12 noiembrie 1946, la București, se înființează Institutul de endocrinologie „C. I. Parhon", institut ce sprijină colective de endocrinologi români care prin experiențele, cercetările și lucrările publicate au contribuit la creșterea valorii școlii românești de endocrinologie, cum este Ștefan Marius Milcu (n. 1903). Acesta, în 1964, publică lucrarea *Terapeutica bolilor endocrine.*

Laureatul Premiului Nobel din 1971, biochimistul și farmacologul american Earl Wilbur Sutherland (1915—1974) formulează în 1967 teoria acțiunii hormonilor printr-un mecanism specific. El explică existența a trei mesageri care mediază reglajul endocrin în cadrul hormonilor glandotropi.

*

Hipofiza sau glanda pituitară este situată la baza creierului, în șaua turcească a osului sfenoid și duramater, fiind legată de baza hipotalamusului prin tija pituitară. Glanda are mărimea unui bob de fasole, cîntărește aproximativ 0,5 g la om și are formă ovoidală. Este formată din trei lobi: anterior, intermediar și posterior.

Primele date despre legătura hipofizei cu alte glande sau organe ale corpului omenesc datează de la sfîrșitul secolului trecut, cînd neurologul francez Pierre Marie (1853—1940) explică apariția unei tumori hipofizare ca acromegalia necongenitală, datorită unui caz cercetat în 1890. Meritul de a pune bazele cercetărilor experimentale asupra hipofizei aparține binecunoscutului neurolog român

Gheorghe Marinescu (1863—1938). Cercetările le efectuează cîțiva ani, iar concluziile le trage în 1892.

Încercările de ablație a tumorilor hipofizare sînt numeroase la începutul neurochirurgiei. Primele cazuri au fost mai mult încercări nereușite. Astfel de insuccese au avut în 1893 fiziologul englez Richard Caton (1842—1926) și chirurgul american Frank Thomas Paul (1851—1941).

Lobul anterior hipofizar este numit și adenohipofiză, deoarece are o structură asemănătoare cu o glandă. Hormonii secretați de adenohipofiză sînt somatotropul, hormonii glandulari tropi care controlează activitatea diferitelor glande endocrine (tirotropina, corticotropina, gonadotropinele) și prolactina.

Somatotropul este numit și hormonul de creștere, avînd rol în stimularea oaselor lungi și a sintezei proteinelor, deci la creșterea întregului organism.

În anul 1908, biologul italian Agostino Gemelli (1878—1959) diferențiază cei trei lobi hipofizari din punct de vedere morfofuncțional.

În același an, românul Nicolae Paulescu, descoperitorul real al insulinei, publică la Paris un tratat de cercetări experimentale fiziologice numit *Hipofiza creierului*, în care apare o altă descriere amplă a celor trei lobi hipofizari, cu accent pe lobul anterior.

Hormonul somatotrop secretat de acest lob este izolat sub formă cristalizată în 1944 de doi cercetători americani. Este vorba de biochimistul și fiziologul Herbert McLean Evans (1882—1971) și fiziologul chinez devenit cetățean american Li Choh Hao (n. 1913).

Tratarea bolilor hipofizei are noi perspective cînd începe introducerea razelor X în distrugerea tumorilor hipofizare. În 1910 endocrinologul, imunologul și radiologul francez Antoine Béclère (1856—1939) obține rezultate surprinzătoare. Doi ani mai tîrziu, neurochirurgul american Harvey William Cushing (1869—1939), elaborează tehnica hipofizectomiei. În 1930 studiază rolul hipofizei în metabolismul glucidelor, alături de medicul și fiziologul argentinian Bernardo Alberto Houssay (1887—1971).

Revenind la hormonul somatotrop secretat de adenohipofiză, se știe că o hiposecreție duce la nanismul hipofizar (piticismul), iar o hipersecreție duce la gigantism sau acromegalie la om, caracterizată prin creșterea extremităților și a volumului visceral. În 1921, doi cercetători americani obțin gigantismul la animale prin injecții cu extrase

de lob hipofizar anterior. Numele lor este Herbert McLean Evans despre care am mai amintit, datorită cercetărilor importante în domeniul hipofizei și chimistul fiziolog englez devenit cetățean american Cyril Norman Hugh Long (1901—1970).

Se știe că lobul anterior este legat de hipotalamus prin vase sanguine, iar cel posterior, prin tractul hipotalamo-hipofizar.

Anatomistul român Grigore T. Popa (1892—1948) publică în 1930 lucrarea *Legătura vasculară dintre hipofiză și hipotalamus*. Coautoare este o anatomistă australiană, Una Fieldring (n. 1886).

Nouă ani mai tîrziu, endocrinologul englez Harold Fleming Sheehan (n. 1900) descrie necroza post partum a adenohipofizei.

Un alt hormon secretat de adenohipofiză este *tirostimulina*, care stimulează secreția tiroidiană și creșterea. Secreția acestui hormon este controlată atît printr-un mecanism de feed-back negativ, cît și printr-un mecanism nervos. Identificarea tirostimulinei hipofizare datează din 1927 și aparține endocrinologului și fiziologului american Phillip Edward Smith (1884—1970).

Corticotropina, secretată tot de lobul anterior al hipofizei, stimulează secreția corticosuprarenalei și creșterea, iar într-o mai mică măsură și secreția de mineralocorticoizi.

Izolarea adrenocorticotropinei a avut loc în 1942, fiind efectuată de un grup de cercetători, condus de binecunoscutul H. McLean Evans.

Prolactina este o glandă caracteristică femeii. La bărbat, funcția nu este cunoscută. Ea stimulează dezvoltarea glandelor mamare și menține secreția lactată. Identificarea prolactinei hipofizare a avut loc în 1909, de anatomopatologul austriac Jakob Erdhéim (1874—1937).

Gonadotropinele reglează activitatea gonadelor atît la bărbat cît și la femeie. Lobul anterior hipofizar secretă doi hormoni gonadotropi: hormonul foliculostimulant și hormonul luteinizant care acționează într-o legătură strînsă, controlînd atît secreția hormonilor sexuali, cît și formarea gameților.

Primele date despre descoperirea glandelor sexuale le avem din secolul al XVI-lea. Medicul și anatomistul flamand Volcher Coiter (1534—c. 1600) întrevede în 1573 existența corpului galben, iar medicul englez Walter

Needham (c. 1631—1691) publică, un secol mai tîrziu, în 1667, o lucrare intitulată: *Cercetarea anatomică despre formarea fătului*, în care este precizat rolul placentei în hrănirea embrionului.

Reijnier de Graaf (1641—1673), medic și anatomist olandez, își leagă numele de foliculii ovarieni pe care îi descrie în lucrarea publicată la Leyda în 1672, intitulată *De mulierum organis generationi inservientis (Despre organele femeii care servesc la înmulțire)*. Spermatozoidul a fost descoperit în 1677 de medicul și naturalistul olandez Johan Ham (1650—1723). Un secol mai tîrziu, medicul francez Théophille de Bordeu consideră că în testicul se formează o substanță specifică și care este vărsată în sînge. Toate lucrările lui Ham sînt bazate pe concepții vitaliste. Folicullna, hormon specific feminin, a fost identificată potrivit enciclopediilor americane în 1923 de doi fiziologi americani pe nume Edgar Allen (1892—1943) și Edward Adelbert Doisy despre care s-a mai amintit. Acesta din urmă este laureat al Premiului Nobel din 1943, pentru mai multe lucrări din domeniul hormonilor gonadotropi. Izolarea foliculinei are loc doar la un an după identificarea ei. Autor este fiziologul francez Marie Jules Constant Robert Courrier.

Secreția gonadotropinelor e controlată de centrii hipotalamici. Reglarea hipofizară a gonadelor e pusă în evidență în 1926 de un grup de cercetători condus de endocrinologul israelian originar din Germania, Bernhard Zondec (1891—1966).

După cum s-a amintit progesteronul, hormon cu acțiuni de modificare secretorie a mucoasei uterine a fost identificat în același an în care se izolează estradiolul (1929). Grupul de cercetători din care făceau parte E. A. Doisy și Adolf Butenandt, izolează în decurs de cinci ani mai mulți hormoni steroizi.

După unele surse, progesteronul e identificat de biochimistul american Willard Myro Allen (n. 1904), care lucrează alături de un alt biolog american G. W. Corner (n. 1889). Izolarea în forma cristalină, precum și sintetizarea lui a fost obținută de un grup de cercetători condus de A. Butenandt, în 1934.

Principalul hormon androgen este testosteronul, hormon masculin sintetizat din colesterol. Celulele corticosuprarenale secretă cantități reduse de testosteron, atît la bărbați cît și la femei. Se știe că întreaga activitate testiculară este reglată de către hormonii gonadotropi ai hipofizei anterioare.

Meritul de a fi izolat testosteronul îi revine cum s-a arătat farmacologului și biochimistului austriac Ernest Laqueur, în 1935. El a participat, de asemenea, la izolarea mai multor hormoni steroizi.

Hormonul luteinizant este tot o gonadotropină, fiind eliberat de lobul anterior hipofizar. El a fost preparat în 1939 de biochimistul american Harry Leonard Fevold (n. 1902).

Hiper sau hiposecreția gonadotropinelor duce la dereglări ale organismului, la manifestări comportamentale ciudate, la apariția unor malformații etc.

Complexul hipogonadic duce, de multe ori, la apariția unei stări intersexuale. O astfel de stare este descrisă cu minuțiozitate în 1942 de endocrinologul american Harry Fitch Klinefelter-junior (n. 1912).

Pînă acum am prezentat hormonii hipofizei anterioare. Lobul intermediar hipofizar reprezintă doar 2% din masa glandei. Are forma unei lame epiteliale care la adult aderă strîns la lobul posterior, fiind greu de delimitat. Din acest lob s-a izolat hormonul melanocitostimulator care provoacă pigmentarea pielii. Acest hormon este prezent la om doar în timpul dezvoltării fetale.

Lobul posterior hipofizar formează împreună cu tija pituitară o unitate morfo-funcțională numită neurohipofiză. Hormonii secretați sînt vasopresina (hormonul antidiuretic) și ocitocina.

Hormonul antidiuretic are ca acțiune principală conservarea apei în organism prin scăderea eliminărilor hidrice renale. În doze mari, hormonul produce creșterea tensiunii arteriale, acționînd asupra musculaturii netede din pereții arteriolari. De aceea se mai numește vasopresină. Este preparat sub formă pură în 1957 de farmacologul și fiziologul englez Ernest Basil Verney (1894—1967).

Ocitocina are ca efect principal contracția celulelor mioepiteliale din pereții canalelor galactofore, urmată de ejecția laptelui și provoacă contracția musculaturii netede a uterului, efectul mărindu-se pe măsură ce sarcina se apropie de termen. În timpul travaliului crește secreția de ocitocină, contribuind la realizarea expulziei fetale. Endocrinologul și farmacologul american Harry Benjamin van Dyke (1895—1971) studiază în 1942 ocitocina, dînd la iveală date importante legate de reglarea acestui hormon

post hipofizar. Biochimistul american Vincent Du Vigneaud obține sinteza ocitocinei în 1954.

*

Tiroida este cea mai voluminoasă glandă endocrină (25—30 g). Este situată în partea anterioară a gîtului într-o lojă fibroasă. Structural este formată din doi lobi laterali, uniți printr-o porțiune de țesut glandular numit istm. Glanda conține un material vîscos numit coloid care este de fapt un depozit de hormoni. În coloidul tiroidian se găsesc diferite proteine, dintre care cea mai importantă este *tiroglobulina,* care e sintetizată de către celulele foliculare.

Prima descriere a glandei tiroide datează din 1664 și aparține medicului și anatomistului englez Thomas Wharton. El este autorul celebrei lucrări *Adenografia sau descrierea glandelor din întregul corp,* publicată la Londra în 1656. O altă lucrare despre glanda tiroidă a apărut tot la Londra, în 1786, autor fiind Caleb Hillier Parry (1755—1822), cu titlul *Hipertrofia glandei tiroide în relație cu hipertrofia sau palpitațiile inimii.*

Aminoacidul tirozină din structura tiroglobulinei se iodează în vederea producerii hormonilor tiroidieni care sînt eliberați cînd o cer necesitățile organismului.

Tiroxina, hormonul tiroidian propriu-zis, a fost izolată în 1915 de fiziologul și biochimistul Edward Calvin Kendall, laureat al Premiului Nobel în 1950 pentru biochimie, iar structura chimică i-a fost precizată în 1926 de medicul și biochimistul englez Charles Robert Harington (1897—1972). Un an mai tîrziu, acesta obține sinteza tiroxinei alături de compatriotul său George Barger (1878—1939), chimist și botanist de profesie.

Triiodotironina, alt hormon tiroidian, acționează mai rapid și este mai activă decît tiroxina. Principalul efect este cel calorigen, care constă în stimularea oxidărilor tisulare și a consumului de O_2. Biochimistul englez Jack Gross (n. 1921) descoperă în 1952 triiodotironina, ca principiu activ al glandei tiroide.

Principalele acțiuni ale hormonilor tiroidieni sînt evidențiate prin creșterea metabolismului bazal, în aproape toate țesuturile metabolic active. De remarcat sînt: creșterea excreției de azot, scăderea sintezei de colesterol, creșterea absorbției intestinale de glucoză. Hormonii tiroidieni produc neliniște, iritabilitate, controlează creșterea

și dezvoltarea armonioasă a organismului, controlează dezvoltarea glandelor și menținerea activității lor normale etc.

Rolul hipotalamusului de coordonator și reglator al diverselor procese în organism este de remarcat și în privința activității tiroidiene. Fiziologul american originar din Franța, Roger Guillemin (n. 1924), izolează și sintetizează în 1969 un hormon produs de hipotalamus, cu rol de control al activității tiroidiene.

Insuficiența tiroidiană determină tulburări variate în funcție de gradul deficienței hormonale și de vîrsta la care a survenit. Incapacitatea glandei din punct de vedere genetic de a secreta hormoni se manifestă prin cretinismul gușogen. Acesta este caracterizat printr-o dezvoltare fizică și psihică întîrziată, deficitară, gușă endemică, piele uscată și îngroșată, defecte ale dentiției, deformații osoase, dezvoltarea întîrziată a organelor genitale etc.

În secolul al XVIII-lea, mai precis în anul 1792, medicul legist francez François Emmanuel Fodéré (1764—1835) pune în evidență relația existentă între gușa endemică și cretinism.

Insuficiența tiroidiană apărută mai tîrziu are efecte mai puțin grave, la adult manifestîndu-se prin mixedem. Acesta se caracterizează prin uscarea și îngroșarea pielii, stimularea anabolismului, urmată de creșterea în greutate, anemie, căderea părului, senzație de frig, întîrzieri ale reacțiilor motorii și psihice.

Clinicianul englez Thomas Blizard Curling (1811—1888) studiază mixedemul la copii cîțiva ani în șir, iar în 1850 își comunică rezultatele constatate. O descriere amănunțită și competentă a mixedemului ca „stare cretinoidă a adultului" aparține clinicianului englez William Withey Gull (1816—1890) și datează din 1873. Cinci ani mai tîrziu, compatriotul său William Miller Ord (1834—1902), anatomist și fiziolog, publică *Despre mixedem.*

În acea perioadă, căutările unei căi adecvate de tratare a acestei anomalii au fost numeroase. Chirurgul-neurolog și endocrinologul englez Victor Horsley (1857—1916) propune, în 1890, administrarea de tiroidă pentru tratamentul mixedemului.

Hiperfuncția tiroidiană stimulează catabolismul, dă nervozitate, pierdere în greutate, intoleranță la căldură, tremurături, pielea devine umedă și caldă. Determină o creștere a metabolismului bazal. Forma cea mai răspîndită a hiperfuncției tiroidiene este boala Basedow-Graves sau

guşa exoftalmică. Caracteristicile acestei boli sînt globii oculari proeminenţi şi tiroida mărită. Clinicianul irlandez Robert James Graves (1797—1853), descrie guşa exoftalmică în 1835, fapt ce determină legarea numelui său de al acestei boli.

Şcoala românească de endocrinologie a adus contribuţii valoroase în diagnosticarea şi eradicarea guşei endemice. Endocrinologul Ştefan Marius Milcu publică la Bucureşti, în 1949, volumul *Guşa endemică*.

Pentru profilaxia guşei s-a preconizat utilizarea iodului încă de la începutul secolului trecut. Farmacistul şi chimistul francez Bernard Courtois (1777—1838) preconizează acest tratament în 1820. Zece ani mai înainte, el a descoperit iodul în cenuşa plantelor marine.

Pentru a se administra corect iodul în tratarea guşei Basedow, era necesar să se cunoască dacă este captat sau nu de tiroidă şi în ce proporţii. În 1939, doi americani, un endocrinolog pe nume Mayo Hallton Soley (1907—1949) şi fizicianul Joseph G. Hamilton (n. 1907) măsoară captarea iodului radioactiv de către tiroidă, propulsînd mult, prin rezultatele obţinute, cercetările privind hiperfuncţia tiroidiană. În 1960 apare un plan de profilaxie cu iod, elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Chirurgia tiroidei presupune multe cunoştinţe, îndemînare şi siguranţă din partea chirurgilor de specialitate. Rezultate bune în acest domeniu s-au obţinut încă de pe la sfîrşitul secolului trecut, cînd anatomistul şi chirurgul francez Paul Jules Tillaux (1834—1904) preconizează tiroidectomia subtotală în 1880, iar în 1897 chirurgul şi anatomistul român Thoma Ionescu (1860—1926) practică „rezecţia simpaticului cervical în hipertiroidism".

Tiroidectomia s-a practicat pentru tratarea diferitelor boli ale altor organe, cum ar fi inima.

Astfel, chirurgul englez Thomas Peel Dunhill (1876—1957) recurge în 1909 la o tiroidectomie pentru tratarea unei insuficienţe cardiace datorate hipertiroidismului.

*

Paratiroidele sînt glande situate pe faţa posterioară a lobilor tiroidieni. Omul are două perechi. Glandele paratiroide secretă hormonul numit *parathormon* şi sînt esenţiale pentru viaţă.

Activitatea parathormonului în organism duce la creşterea calcemiei şi scăderea fosfatemiei. Hormonul acţionează în strînsă corelaţie cu vitamina D. Reglarea secreţiei interne a acestei glande se face independent de control nervos sau cel al adenohipofizei. Mecanismul de feed-back este în funcţie de concentraţia din sînge a calciului ionizat şi a fosfaţilor. Acţionează direct asupra celulelor paratiroidiene.

Dacă glanda paratiroidă este legată sau extirpată pe cale chirurgicală, urmările suferite de organism sînt dintre cele mai mari (provocarea asfixiei sau moartea prin tetanie). Hiperfuncţia paratiroidiană duce la demineralizări osoase dureroase, depuneri fosfo-calcice sau la formarea calculilor urinari.

Calcitonina, secretată de celule speciale din tiroidă şi paratiroide are acţiuni antagoniste parathormonului. Secreţia acestui hormon este stimulată de creşterea concentraţiei calciului plasmatic.

Prima descoperire a paratiroidelor provine din Evul mediu, cînd medicul şi naturalistul danez, Niels Stensen (1638—1686), a descoperit canalul excretor al paratiroidei. E vorba de anul 1660, cu un an înainte ca Marcello Malpighi, medic şi anatomist italian, să observe la microscop vasele capilare.

Alfred Kohn (1867—1959), histolog cehoslovac, precizase încă în 1896 histologia glandelor paratiroide, iar biochimistul american William George Mac Callum (1874—1944) pusese în evidenţă rolul paratiroidelor în metabolismul calciului, în anul 1909, insistînd asupra importanţei concentraţiei sanguinice a ionilor de calciu.

În 1924, fiziologul şi biochimistul american Adolf Melanchton Hanson (1888—1959) izolează *principiul activ paratiroidian,* alături de biochimistul canadian James Bertram Collip (1892—1965).

*

Suprarenalele sînt glande pereche, situate la partea superioară a rinichiului, alcătuite din două organe endocrine cu origini diferite, avînd şi structură şi funcţie diferită: medulosuprarenala şi corticosuprarenala.

Medulosuprarenala poate fi considerată ca un „imens ganglion simpatic". Secretă adrenalină şi noradrenalină. Corticosuprarenala secretă hormoni corticoizi (mineralo şi gluco-corticoizi) şi hormoni sexuali.

Semnalarea glandelor suprarenale e destul de veche. În secolul al XVI-lea, italianul Bartholomeo Eustachio

(c. 1500—1574) identifică pentru prima oară capsulele suprarenale. Este vorba de anul 1543. Anatomist de profesie, el e renumit prin planșele întocmite, folosite secole mai tîrziu de mulți anatomiști.

Clinicianul englez Thomas Addison descrie boala provocată de glandele suprarenale într-o lucrare publicată la Londra, în 1855, numită *Despre manifestările constituționale și locale ale bolii capsulelor suprarenale*. Un exemplu este hipertensiunea paroxistică de origine suprarenală, prezentată cu multe detalii de clinicianul și anatomopatologul german Johannes Orth (1847—1923), în anul 1914.

Preocuparea medicilor de a obține extract suprarenal activ este realizată din 1929, de doi biologi americani: Joseph John Pfifner (n. 1903) și Wilbur Willis Swingle (n. 1891).

Medulosuprarenalele sînt studiate pe la sfîrșitul secolului al XIX-lea. Astfel, doi fiziologi englezi, Edward Albert Schäfer (1850—1935) și George Oliver (1841—1915), stabilesc în 1894 că porțiunea medulară a suprarenalelor (de unde denumirea) secretă o substanță cu acțiune vasoconstrictivă.

Trei ani mai tîrziu, John Jacob Abel (1857—1938), fiziolog și biochimist american studiază substanța produsă de medulosuprarenală, căreia îi dă numele de „epinefrină". Denumirea cunoscută azi e adrenalină.

Adrenalina, izolată pentru prima dată în 1901 de biochimistul japonez Jôkichi Takamine, exercită acțiune asupra sistemului cardiovascular, musculatura netedă viscerală, asupra sistemului nervos central, avînd și acțiuni metabolice. Este primul hormon descoperit. La izolarea adrenalinei sub formă cristalizată a contribuit și biochimistul și fiziologul american Thomas Bell Aldrich, care a lucrat independent de Takamine.

Primul deceniu al secolului nostru debutează cu multe experiențe privind adrenalina.

Hormonii medulosuprarenali nu sînt esențiali pentru supraviețuire, însă au o importanță deosebită în situații neobișnuite.

În anumite condiții care solicită o adaptare rapidă a organismului (frig, frică, hipotensiune, hipoglicemie etc.) au loc descărcări importante de hormoni, care ajută organismul la adaptări rapide la diferite situații. În situații neobișnuite, de stress, crește secreția de adrenalină.

În anul 1905, terapeutul austriac Josef Thenen, născut la Galați în 1866 și decedat la Brăila în 1949, preconizează folosirea adrenalinei pentru combaterea șocului, pentru adaptări rapide. Chirurgul german Heinrich Braun (1862—1934) recomandă, în același an, adăugarea de adrenalină în soluțiile folosite pentru obținerea anesteziei locale.

Acest hormon este sintetizat pentru prima dată de biochimistul german Friedrich Stolz (1860—1936), în 1905, fiind ajutat de un medic și chimist englez, Henry D. Dakin (1880—1952).

Trei decenii mai tîrziu, adrenalina se folosește pentru obținerea unor ameliorări în diabetul pancreatic.

Noradrenalina, celălalt hormon medulosuprarenal, crește în secreție în situații emoționale cînd subiectul este familiarizat. Ea este studiată în 1949 de fiziologul suedez Ulf Svante von Euler-Chelpin (n. 1905).

Acesta, împreună cu un chimist american, C. G. Bergström (n. 1923), studiază noradrenalina ca mediatoare a transmiterii influxului nervos în terminațiile simpatice.

Julius Axelrod (n. 1912), biochimist american, studiază, în 1955, formarea, depozitarea și inactivarea noradrenalinei în terminațiile nervoase.

În 1971 un biochimist și farmacist american descoperă un nucleotid care reglează procesul indus de adrenalină în transformarea glicogenului pînă la faza de glucoză.

*

Timusul este un organ limfoid, situat înapoia sternului, caracterizat prin rol endocrin. În copilărie atinge dezvoltarea maximă, involuează după pubertate, dar nu dispare nici la vîrste înaintate; doar se zbîrcește și se strînge.

Celulele timusului, timocitele, au origine limfocitară. Ele contribuie la imunitatea celulară a organismului. Hormonul secretat de timus mărește activitatea limfocitelor T care părăsesc organul, migrînd spre organele limfoide periferice.

Funcția imunologică a timusului este pusă în evidență abia în 1962 de un grup de biologi și imunologi: Byron Halsted Waksman (n. 1919) imunolog american; Frank Macfarlane Burnet (n. 1899), laureat al Premiului Nobel în 1960, microbiolog australian; Jacques Francis Albert Pierre Miller (n. 1931), biolog englez de origine franceză, precum și pediatrul și biologul american Robert Alan

Good (n. 1922). Deci, glanda timus, pînă atunci necunoscută ca avînd vreo funcție, e sursa abilității corpului de a forma anticorpi.

*

Epifiza sau glanda pineală, atinge dezvoltarea maximă în copilărie, apoi involuează cu începerea prepubertății. Este situată în partea posterioară a diencefalului și are legături nervoase cu retina.

Nu îi sînt cunoscute bine funcțiile fiziologice. Hormonul activ al glandei se numește *melatonină*. Se mai cunosc secreții de indoli, polipeptide etc.

Cîțiva ani mai tîrziu, endocrinologul german originar din Banat, Arthur Biedl întreprinde investigații asupra fiziologiei epifizei. Este stimulat și ajutat de Siegmund Exner (1846—1926). Fructuozitatea investigațiilor este semnalată în 1910.

*

Pancreasul este o glandă endocrină de importanță majoră, avînd și un rol fundamental în procesele digestiei. Hormonii secretați de pancreas sînt insulina și glucagonul. Ei sînt secretați de celulele insulelor Langerhans. Acestea sînt constituite din celule B, care secretă insulina (75%) și din celule A, care secretă glucagonul (25%).

Primele descoperiri din domeniul pancreasului ne duc în secolul al XVII-lea. Medicul și anatomistul german Moritz Hofmann (1622—1698), descoperă canalul pancreatic, în 1641. Trei ani mai tîrziu, apare o publicație despre rolul pancreasului în digestie. Lucrarea se numește *Despre natura și funcția sucului pancreatic* și este publicată la Leyda, în 1664. Autorul este un medic și anatomist olandez, Reijnier de Graaf, autorul descoperirii foliculilor ovarieni.

Celulele pancreatice care secretă cei doi hormoni sînt constituite în formațiuni insulare care poartă numele descoperitorului lor, Paul Langerhans (sau Langer-Hans) (1847—1888), histolog german. Acesta, în 1869, studiază histologia pancreasului, descriind cu minuțiozitate formațiile insulare, care vor primi numele de celulele insulelor Langerhans.

În secolul trecut, intervențiile chirurgicale pe glande constituiau o problemă necesitînd cunoștințe vaste, multă siguranță și rigurozitate. Pancreasul este una din primele glande asupra căreia are loc o intervenție chirurgicală,

efectuată în 1883 de chirurgul austriac Carl Gussenbauer (1842—1903).

La cîțiva ani, în 1889, medicul francez Raphael Lépine (1840—1919), semnalează existența unei secreții interne a pancreasului, accentuînd rolul acestuia în digestie.

O atenție deosebită o acordă morfologiei pancreasului anatomopatologul rus Leonid Vasilievici Sobolev (1876—1919), care publică la Petersburg în 1901 *Despre morfologia pancreasului după ligatura canalului său în diabet și în alte cîteva condiții*. În lucrare apare evidențiat rolul endocrin al formațiilor insulare despre care am mai amintit.

Secretina, un produs hormonal elaborat de mucoasa duodenală, a fost mult timp considerată ca fiind un produs pancreatic. Ea a fost pusă în evidență în 1902 de medicul și fiziologul englez William Maddock Bayliss. El arată că acest hormon, deși secretat de „mucoase intestinală", are un rol important în stimularea secreției pancreasului.

Azi este evident rolul acestuia. Vehiculată pe cale sanguină, secretina ajunge la pancreas provocînd secreția abundentă a acestei glande, al cărei produs se varsă în duoden, întîlnind astfel chimusul stomacal și determinînd digestia acestuia. Cristalizarea secretinei a fost obținută în 1934 de biochimistul suedez Gunnar Agren (n. 1907).

Insulina, sintetizată de așa-numitele celule B ale insulelor Langerhans, se descarcă în sînge. Este fixată repede în multe țesuturi, dar în primul rînd în ficat și rinichi. Insulina intensifică consumul tisular de glucoză, stimulează pătrunderea glucozei în anumite celule a căror membrană plasmatică nu permite intrarea liberă a glucozei cum este țesutul muscular, adipos etc.

La nivelul hepatic și în mușchi activează transformarea glucozei în glicogen prin glicogenogeneză, iar în țesutul adipos stimulează transformarea glucozei în trigliceride. Deci, insulina este principalul hormon hipoglicemiant al organismului. Mai are rolul de a stimula sinteza de proteine prin creșterea permeabilității membranelor celulare pentru aminoacizi. Reglarea secreției de insulină se face predominant prin nivelul glicemiei.

Hiposecreția insulinică produce diabetul zaharat care determină, în stadii avansate, din cauza deficitului insulinic, sintetizarea în organism de corpi cetonici. Aceștia, prin acțiunea lor nocivă asupra centrilor nervoși superiori pot provoca coma diabetică și chiar moartea, dacă nu se aplică un tratament corespunzător.

Primul medic care dă relații despre ameliorări ale diabetului pancreatic este argentinianul Bernardo Alberto Houssay, laureat al Premiului Nobel în 1947. Acesta obține, în 1924, prin hipofizectomie, rezultate îmbucurătoare în tratarea diabetului. Două decenii mai tîrziu, descrie sistemul hipofizo-diencefalo-tiroidian de etiopatogenie a diabetului.

Biochimistul și fiziologul american Hohn Jacob Abel, obține în 1926 prima insulină pură și cristalizată, ceea ce va impulsiona cercetările în acest domeniu.

După tatonări de cîțiva ani asupra implicării insulinei în diferite procese metabolice sau de altă natură, în anul 1933, psihiatrul austriac stabilit în S.U.A., Manfred Sakel (1900—1957), utilizează șocul insulinic la tratarea unor afecțiuni psihice.

Importanța insulinei pentru organism a determinat pe unii cercetători la o preocupare intensă, privitoare la menținerea efectului prelungit al acesteia.

Farmacologul danez Hans Christian Hagedorn (1888—1971) prepară, în 1936, o insulină cu efect prelungit pe care o încorporează într-un excipient de protamină-zinc.

Hipersecreția insulinică se caracterizează prin hipoglicemie, care este accentuată în urma unor activități ce măresc consumul de glucoză. Acest fenomen are consecințe în primul rînd asupra sistemului nervos central, care, fiind lipsit de rezerve glicogenice, consumă predominant glucoză pentru întreaga sa activitate. Uneori, stările alternative datorate hipoglicemiei pot merge pînă la starea de comă. Glucagonul, celălalt hormon, secretat de celulele A insulare provoacă hiperglicemie prin glicogenoliză hepatică, secreția de glucagon diminuîndu-se.

Biochimistul englez laureat al Premiului Nobel în 1958, Frederick Sanger (n. 1918), determină structura insulinei în 1954, stabilind că secvența aminoacizilor este de 51. Această descoperire, de mare însemnătate, ajută la obținerea sintezei integrale a insulinei în 1965.

Cercetările și rezultatele obținute aparțin biochimistului german Helmut Zahn (n. 1916), cercetătorului chinez Yu Wang, de profesie biochimist și biochimistului american de origine greacă Panayotis G. Katsoyannis (n. 1924).

Trebuie să accentuăm prestigiul școlii românești de fiziologie și a rezultatelor obținute pe plan mondial de absolvenții ei.

Astfel, după cum s-a amintit, fiziologul român Nicolae

Paulescu descoperă în 1920 insulina, pe care o numește *pancreină*, de la glanda care o secretă, pancreasul. El este primul om de știință care a făcut un extract pancreatic cu acțiune insulinică, experimentat pe animale, la care provocase un diabet prin extirparea pancreasului (1916).

Principalele acțiuni ale hormonilor pancreatici depind de locul de acțiune al acestora. Insulina, ca participant în metabolismul glucidelor este un factor hipoglicemiant. Adică, scade glicemia prin polimerizarea glucozei sanguine, obținîndu-se glicogen, care e depozitat în ficat și mușchi; stimulează oxidarea glucozei din interiorul celulelor; mărește permeabilitatea membranelor celulare, ușurînd pătrunderea glucozei în celule. Insulina, pe ansamblu, favorizează anabolismul glucidic.

Ca aspect al participării insulinei la metabolismul lipidelor, amintim că aceasta favorizează sinteza de trigliceride în celule, sinteza de acizi grași, stimulează transportul glucozei în celule adipoase, diminuînd glicemia.

Acțiunea exercitată de insulină în metabolismul protidelor se manifestă prin mărirea permeabilității celulare, sporind capacitatea intracelulară a aminoacizilor, sporirea numărului de ribozomi în celule, reducerea catabolismului protidelor, reducerea eliberării din celule a aminoacizilor glicoformatori.

Participarea insulinei la metabolismul hidromineral se manifestă prin favorizarea retenției apei în celule, scăderea concentrației intracelulare a ionului sodiu și mărirea concentrației ionului de potasiu.

Acționînd în ficat, insulina sporește sinteza hepatică a glicogenului, grăbește sinteza de proteine și lipide, reduce eliberarea de glucoză.

Celălalt hormon pancreatic e glucagonul. E un hormon hiperglicemiant care activează depolarizarea glicogenului, eliberînd glucoză. De asemenea activează sinteza glucidelor din proteide și lipide, sporind glicemia.

Modul de acțiune al hormonilor, precum și secretele, „surprizele" lor provoacă serioase probleme cînd constatăm că un dereglaj al secreției hormonale poate modifica aspectul fizico-psihic al organismului afectat. Exemplele zilnice, întîmplări petrecute sub ochii noștri demonstrează cum anomaliile apărute în secreția hormonilor sexuali transformă un caracter în altul. Astfel, o frumusețe feminină poate fi năpăstuită cu trăsături masculine, sau, vigoarea, robustețea specifică bărbatului să fie transformată în

moleșeală, slăbiciune. Excesul de adrenalină schimbă un om pașnic, echilibrat, într-un coleric, de nestăpînit, uneori chiar periculos.

Acești infimi corpusculi coordonează din umbră funcțiile generale ale organismului, avînd implicații în fiziologia fiecărui organ. Hormonii guvernează psihicul, paralel cu sistemul nervos, hărțuind omul între stări de extaz și pesimism nejustificat. Sistemul hormonal, avînd o activitate echilibrată, aduce armonia homeostaziei în funcționarea întregului corp. Homeostazia reprezintă capacitatea unui organism de a-și menține integritatea în condiții de mediu variabile.

Pentru a reuși să ne cunoaștem cît mai bine puterile și limitele organismului, e necesar să cunoaștem cît mai multe din secretele hormonilor, întrebuințînd ultimele tehnici de investigare și cunoștințe biochimice. Pe drept cuvînt se spune că hormonii sînt „îngeri binevoitori sau demoni malefici".

DIN ISTORIA VITAMINELOR

Codul sănătății de la Salerno (Italia), creat de continuatorii lui Hipocrat, sfătuiește pe oricare din adepții săi următoarele: „Recurgeți la trei medici: O dispoziție veselă, o fire calmă și o alimentație moderată".

Cei care respectă criteriile unei alimentații raționale au cele mai clare indicii de păstrare a sănătății. Înțelepții antichității, precum și cercetătorii moderni au consacrat tratate voluminoase consecințelor pe care le are hrana considerată ca sursă de sănătate fizică și morală, de frumusețe chiar.

Lipsa unei alimentații variate, adecvate, provoacă boli grave, numite boli carențiale. Istoricul acestor boli este mai vechi decît istoria vitaminelor, care a început doar cu cîteva decenii mai devreme, pe la începutul secolului.

Vitaminele sînt factori indispensabili vieții în cantități mici, uneori fracțiuni de miligram, întîlnindu-se sub formă de factori nutriționali esențiali. Mecanismul lor de acțiune bazîndu-se pe încorporarea acestora în structura enzimelor, ele intervin în multiplele procese metabolice esențiale pentru viață. Numele „vitamină" provine de la *vita* — viață și *amina*, deci vitaminele sînt aminele vieții, căci în molecula primei vitamine cunoscute, B_1, există un nucleu aminic. Unele publicații dau ca descoperitor al vitaminelor pe polonezul Casimir Funk (1884—1967), care a numit aceste substanțe experimentate și de alți cercetători (Eijkman, Hopkins) în anul 1912.

Aminele vieții — vitaminele — sînt prietenii cei mai fideli și necesari organismului uman.

Revenind la maladiile datorate avitaminozelor de diferite tipuri, trebuie semnalat faptul că ele au fost menționate cu mai mult timp înaintea depistării cauzelor lor precum și a descoperirii vitaminelor și a necesității vitale a acestora în procesul creșterii și dezvoltării viețuitoarelor.

Cele mai vechi date le deținem despre scorbut. Această maladie carențială este dată de avitaminoza C.

De fapt, vitamina C se mai numește acid ascorbic. Apariția bolii este precedată de o stare de precarență, numită scorbut latent, caracterizată prin dureri articulare, așa numitul „reumatism scorbutic", astenie, lipsa poftei de mîncare, scăderea rezistenței la efort și infecții. Într-un stadiu avansat al scorbutului apar cangrene, hemoragii viscerale, necroze osoase. De multe ori survine moartea datorită unor complicații pulmonare ca pneumonii, pleurezii, tuberculoză.

Semnalările despre scorbut le avem de la cronicarul francez Jean De Joinville (c. 1224—1317). Acesta descrie în 1249 o epidemie de scorbut izbucnită printre cruciații care luptau în Egipt. Prezintă foarte bine această boală carențială, caracteristică mai ales colectivităților hrănite vreme îndelungată cu alimente stătute sau conservate. Scorbutul îl întîlnim deseori printre marinari. Astfel, în 1498, echipajul lui Vasco de Gama, navigator portughez (1468—1524) este grav afectat de această maladie în dreptul coastelor Mozambicului. Cu un an înainte, în 1497, la noi în Moldova, Don Antonio Branca, preot sicilian și chirurg al împăratului Maximilian îl îngrijește pe Ștefan cel Mare, dar nu a obținut rezultatele pozitive dorite de o întreagă țară.

Prima ipoteză despre natura carențială a scorbutului îi aparține medicului francez Nicolas Venette (1633—1698). Acesta mai e cunoscut sub numele de Charles, Patin sau Solocinus le Vénitien. În 1670 publică *Traité du scorbut et de toutes les maladies qui arrivent sur mer (Tratat despre scorbut și despre toate bolile care survin pe mare).*

Revenind la scorbut, medicul german Johann Friederich Bachstrom (1686—1742) publică în 1734 *Observationes circa scorbutum ajusdem, indolem, causas, signa et curam (Observații despre scorbut, precum și natura, cauzele, semnele și tratamentul acestuia).* Cea mai importantă idee a lucrării o constituie afirmația că această boală carențială se datorește absenței vegetalelor din alimentație.

În prima parte din anii explorării globului pămîntesc, marinarii și-au petrecut luni întregi îmbarcați pe vase, trăind numai din alimente pe care le puteau păstra în acea perioadă, deoarece sistemul frigorific era necunoscut.

În acea vreme, scorbutul era o boală foarte răspîndită: Un doctor scoțian James Lind (1716—1794) a descoperit că scorbutul se asociază dietelor sărace nu numai pe vapoare, dar chiar în închisori sau în orașe sărace. Ar putea fi atunci cauza bolii determinată de un aliment lipsă din dietă? În 1753 el publică la Edinburgh „A Treatise on the Scurvy" *(Tratat despre scorbut),* în care preconizează introducerea sucului de lămîie în hrana marinarilor, pentru prevenirea bolii.

Revenind la încercările de vindecare a scorbutului, trebuie remarcat faptul că Lind a observat încă din 1747 că fructele citrice au o acțiune surprinzător de bună în evitarea îmbolnăvirilor de scorbut. Treptat a fost aproape generalizată această intenție de introducere a citricelor în hrana marinarilor. Căpitanul James Cook (1728—1779), marele explorator englez, și-a hrănit oamenii cu citrice în timpul călătoriei în Pacific în 1770. A pierdut un singur om care s-a îmbolnăvit de scorbut. Din 1795, flota britanică, sub presiunea unui război cu Franța a început obligatoriu să dea suc de lămîie marinarilor și în felul acesta scorbutul a fost eliminat de pe navele britanice.

Un astfel de început și progres empiric a stat de multe ori la baza marilor descoperiri. Pe drept se poate spune că „un om care descoperă lucrul cel mai simplu aduce mai mari servicii decît cel mai mare filozof al lumii".

La noi în țară, în Transilvania, sfîrșitul secolului al XVIII-lea a dat frecvente victime ale scorbutului. Pentru prevenirea bolii s-a tipărit de către oficialități o lucrare în care se recomandă consumarea verzei crude și a altor vegetale neprelucrate culinar. Autori sînt medicul Ferencz Nyulas (1758—1802) și Jozsef Osztrovics (sec. XVIII), chirurg și obstetrician transilvănean.

O primă prezentare a scorbutului infantil i-o datorăm pediatrului englez Thomas Barlow (1845—1945), care face această descriere în 1883, insistînd asupra urmărilor grave ale menționatei boli carențiale. Anul 1907, anul marii răscoale țărănești de la noi, semnalează noi cercetări în domeniul scorbutului. Bacteriologul și igienistul norvegian Axel Holst (1861—1931) întreprinde studii experimentale asupra scorbutului ca boală carențială. Experiențele le efectuează cu pediatrul norvegian Theodor Christian Brun Frölich (1870—1947). Cînd vom aminti descoperitorii vitaminei C vom mai pomeni despre scorbut.

Tot o boală carențială este pelagra, dobîndită în urma unei îndelungate alimentații sărace. Boala se manifestă prin leziuni ale diferitelor organe și e provocată de lipsa vitaminei PP. A mai fost denumită „scorbutul italian". Se

pare că domnitorul Moldovei, Ştefan cel Mare a suferit de această boală.

Multi timp s-a crezut că medicul spaniol Gaspar Casal (1679—1759) a fost primul care a semnalat această afecţiune. Astfel, în 1730 observă în Spania boala numită „mal de la rosa", identificată mai tîrziu după descriere, ca pelagră. Dar despre natura carenţială a pelagrei s-a afirmat cu mult timp înainte, într-un tratat medical chinez scris în jurul anului 1216.

Cinci secole mai tîrziu, în 1771, medicul italian Francesco Frapolli (?—1773) publică la Milano *Anima diversiones in morbum vulgo pelagram* adică *Observaţii despre boala numită popular pelagră,* unde se insistă asupra naturii carenţiale a acestei maladii. Cîţiva ani mai tîrziu, în 1784, la Lugano (Italia) este înfiinţat un spital pentru pelagroşi. În acelaşi an, la 27 noiembrie, la Licherești, jud. Ialomiţa pe Dunăre, „este instalat un punct de control pentru a se împiedica pătrunderea ciumei în Ţara Românească".

Prima afirmaţie că această maladie carenţială se datoreşte consumului exagerat de porumb, care înlocuieşte o alimentaţie variată, îi aparţine medicului italian Giovanni Battista Marzari (1755—1827). El publică un studiu la Veneţia, în anul 1810, în care afirmă că lucrarea este un studiu medico-social despre pelagră sau scorbutul italian. Titlul italian este *Saggio medico politico sulla pellagra o scorbuto italiano.*

Cercetările româneşti în domeniul bolilor carenţiale din acea perioadă îl au în frunte pe medicul român Iuliu Theodori (1834—1919) care în 1858 îşi publică la Berlin teza de doctorat *Da pellagra (Despre pelagră).* Trebuie să amintim despre o altă publicaţie a medicului şi bacteriologului Victor Babeş (1854—1926) şi a igienistului român Vasile Sion (1869—1921), lucrarea *Pelagra* din 1901 publicată la Viena. Este o lucrare bazată pe multe date experimentale, diagnosticate de Babeş pe parcursul mai multor ani.

Un pasionat cercetător al acestei boli carenţiale a fost fiziologul şi fiziopatologul american, originar din Ungaria, Joseph Goldberger (1874—1929) care publică în 1914 o lucrare în care demonstrează natura carenţială a acestei maladii. Cîţiva ani mai tîrziu, în S.U.A., efectuează multiple experienţe alimentare pe deţinuţi, provocînd un „sindrom de nevrită centrală" similar cu pelagra.

În primele decenii ale secolului nostru s-au desfăşurat cercetări minuţioase pentru descoperirea metodei de prevenire a pelagrei şi o dată apărută, pentru tratarea ei. Astfel, fiziologul şi biochimistul american Conrad Arnold Elvenjen (1901—1962), împreună cu un coleg, Robert James Madden, preconizează în 1937 tratarea acestei maladii cu acid nicotinic (vitamina PP).

Un an mai tîrziu fiziologul român Iuliu Nîţulescu comunică la al 25-lea Congres francez de medicină *La thérapeutique de la pellagre (Terapeutica pelagrei).* Comunicarea s-a bucurat de un larg interes printre auditori.

Beri-beri, o maladie carenţială întîlnită mai ales în Extremul Orient se datoreşte lipsei vitaminei B_1 şi constă în tulburări profunde, la nivelul sistemului nervos central şi periferic (tulburări senzoriale, parestezii), tulburări degenerative, digestive etc. Primele semnalări scrise le datorăm unui inspector al chirurgilor din India, medicul olandez Jacob Bontius zis Bondt (1598—1631). Acestuia i se publică în 1642 *De medicina Indorum (Despre medicina indienilor),* lucrare în care descrie boala beri-beri. Primele semne ale formei acestei boli sînt semnalate tot în India, două secole mai tîrziu, de un alt medic, în 1835, la Madras. Preocupările de depistare a formelor de manifestare a acestei maladii şi mai ales de eradicare a ei continuă. Medicul japonez Kanehiro Takaki (1849—1915) începe o acţiune plină de succes în flota japoneză. Astfel, în 1882, el introduce în hrana marinarilor carne, peşte, vegetale, alături de orezul cu care erau hrăniţi în mod obişnuit.

Alte experienţe demne de remarcat, efectuate pe internaţii azilului de la Kuala Lampur, îi aparţin medicului englez William Fletcher (1874—1938) care, alcătuindu-le alimentaţia exclusiv cu orez decorticat, după o perioadă de timp semnalează apariţia simptomelor caracteristice maladiei beri-beri. După descoperirea vitaminei B_1 despre care se va mai aminti în paginile următoare, preocupările pentru beri-beri au scăzut, deoarece se putea preveni îmbolnăvirea prin administrarea la timp a acestei vitamine.

O altă boală carenţială destul de răspîndită încă şi în zilele noastre este *rahitismul.* Este o boală determinată de avitaminoza D, fiind specifică copiilor. Conţinutul oaselor în substanţe minerale este scăzut. Lipsa vitaminei D din organism poate duce şi la spasmofilii, la osteomaladii. Corectarea acestor forme ale maladiei carenţiale se face prin administrarea vitaminei D şi prin helioterapie.

Primele date despre o descriere a rahitismului le avem din secolul al XVI-lea. Medicul german originar din Lemberg, Bartholomäus Reusner (1532—1592) publică la Basel, cu 10 ani înainte de moarte, o monografie consacrată rahitismului *Disertatio de tabe infantum (Disertație despre tabesul infantil)*. Este de remarcat faptul că medicii englezi au fost deosebit de preocupați de această boală carențială, mai ales în perioada secolului al XVII-lea. Descrieri ale rahitismului, bazate pe experiențe medico-sociale, se fac în diferite lucrări și aparțin medicului englez Daniel Whistler (1619—1684) și anatomistului englez Francis Glisson (1598—1677). Erau numeroase cazurile de rahitism la copiii englezi, iar în acea perioadă, nefiind cunoscută vitamina D, lipsa fixării calciului în oasele copiilor nou născuți și în general a copiilor era o problemă demnă de interes medical.

Urmează două secole de tăcere pe tărîmul semnalării noilor descoperiri ale acestei boli carențiale. Perioada respectivă este descrisă ca fiind o „nemăsurată timiditate și preocupare a omului de a rămîne la locul lui. Nici o utopie și nici o speranță".

Totuși, se remarcă inteligența de excepție a unor medici care confirmă încă o dată că „știința nu poate fi decît experimentală". Chimistul și farmacistul francez Charles Joseph Tanret (1847—1917) remarcă în 1889 că ergosterolul, cunoscut deja, administrat în cantități destul de mari, are o acțiune preventivă la rahitism. Experiențe demne de remarcat sînt cele ale medicului și farmacologului englez Edward Mellanby (1884—1955) care, în 1918, provoacă apariția rahitismului experimental unor căței. În hrana acestora lipsea un factor prezent în grăsimi. Sînt primii pași în descoperirea vitaminelor liposolubile.

Un an mai tîrziu, biochimistul german Kurt Huldschinsky (1883—1941) preconizează utilizarea luminii solare artificiale în tratarea rahitismului. Importanța razelor ultraviolete ca acțiune antirahitică e semnalată și de biochimistul american Harry Steenbock. Investigațiile de masă, efectuate cîțiva ani la Viena, duc la concluzia că rahitismul poate fi prevenit sau tratat prin băi de soare sau prin cură de untură de pește. Se știe că vitamina antirahitică naturală e izolată din uleiul de pește care este extras din ficatul de știucă.

Descoperirea vitaminelor, izolarea și sintetizarea lor a dus la o rapidă reducere a numărului celor suferinzi de

bolile carențiale amintite, prin administrarea preventivă a acestora.

*

Istoria vitaminelor începe cu olandezul Eijkman și polonezul Funk.

Născut la Nijkerk în Olanda, în anul 1858, Cristian Eijkman, după ce studiază medicina la Amsterdam, își face stagiul militar în coloniile țării sale sau Indiile olandeze (azi Indonezia). Cînd se întoarce în Olanda constată că medicina europeană era preocupată de bolile infecțioase.

Sadillat, în 1878, a dat numele de microbi acelor protozoare care produceau boli și confuzie. În același an, Pasteur descoperă stafilococul și streptococul, Koch microbul tuberculozei (1882) și al holerei (1883) și din nou Pasteur, microbul turbării (1885). Se căutau cauzele paludismului, ale sifilisului, ale febrei tifoide, ale leprei etc., dar marii medici ai epocii nu puteau vindeca rapid nici cel puțin gripa. Ei au întîlnit nu numai boli infecțioase, ci și altele, așa-zise carențiale, care nu duceau rapid la decese, dar făceau viața dureroasă, penibilă.

Olandezul Eijkman era încă foarte tînăr, abia depășise primul sfert de veac. El nu avea nimic din preocupările negustorești ale conaționalilor săi și era cu gîndurile mereu la Indiile de unde abia se întorsese. Îl atrăgeau locurile călduroase din apropierea Ecuatorului, obiceiurile unor popoare atît de diferite de cele ale Europei, așa încît în 1886 se decide să meargă din nou în Extremul Orient, la Batavia (azi Djakarta), capitala Indiilor Olandeze, pentru a studia boala cu nume de rezonanță indiană, beri-beri.

Ajuns în Batavia, tînărul medic olandez, care era muncitor și extrem de exigent, în 1888 este numit directorul Laboratorului de microbiologie, post pe care avea să-l dețină circa 8 ani, deci pînă în 1896.

Boala beri-beri se caracteriza prin tulburări digestive și nervoase. Eijkman se hotărăște să o studieze întîi pe animale, obicei curent și atunci și astăzi. Împarte un mare număr de găini în două grupuri, pe unul îl hrănește cu orez decorticat (orezul era în Asia mai accesibil și mai ieftin decît grîul sau porumbul), iar pe celălalt grup, cu orez cu coaja nedecorticată. Constată că găinile hrănite cu orez decorticat se îmbolnăveau de beri-beri, iar celelalte nu. Era normal că tot secretul consta în ceea ce se găsește în coaja bobului de orez. Într-adevăr, în coaja de orez,

cum avea să se constate mai tîrziu, se găsește un factor anti beri-beri. Această boală era deci provocată de carența unui produs care se găsește în orezul nedecorticat și nu în cel decorticat, căci dînd găinilor bolnave de beri-beri orez nedecorticat, se vindecau destul de repede.

Eijkman era fericit. În 1896, ca un general victorios într-o mare bătălie, se întoarce în Olanda, unde își publică rezultatele cercetărilor sale. Este numit profesor la Universitatea din Utrecht, oraș în care avea să stea pînă la moarte, în 1930.

În 1920 este laureat al premiului Nobel, dar nu singur, ci împreună cu biochimistul englez G. Hopkins care studiase triptofanul, un aminoacid din compoziția proteinelor, iar din 1925 era profesor la Cambridge. Hopkins lucrase și în domeniul vitaminelor. Ajunge, în 1930, președinte la Royal Society (Academia de Științe a Marii Britanii).

Așa cum s-a amintit, unele publicații dau ca descoperitor al vitaminelor pe polonezul Casimir Funk (1884—1967). Acesta se născuse la Varșovia, oraș care atunci aparținea Rusiei, și era cu 26 de ani mai tînăr decît Eijkman.

Funk a avut marea favoare de a putea studia în diferite țări. Își ia doctoratul în medicină în Elveția, la Berna, în 1904. Merge apoi la Paris, unde face cercetări la Institutul Pasteur (1904—1906); studiază apoi cu Abderhalden la Berlin (1906—1910) și în sfîrșit cu J. Lister, creatorul anesteziei în chirurgia operatorie, la Londra. Lucrează ca medic la un spital din capitala Marii Britanii (1913—1915) și merge apoi în Statele Unite ca biochimist la Universitatea Columbia (1921—1923). După războiul mondial din 1914—1918 se întoarce pentru 4 ani în Polonia, la Varșovia (1923—1927), dar pleacă din nou în Franța și apoi în America unde se stabilește definitiv.

Studiază și el, ca Eijkman, Hopkins și mulți alții, „vitaminele" — numele acestor substanțe experimentate întîi de Eijkman îl dă Funk în 1912.

Vitamina, noul nume dat de C. Funk substanței despre care se credea că vindecă aproape toate bolile, nu-și face loc, din păcate, printre primele preocupări științifice ale acestui început de secol, plin de evenimente și frămîntări. Totuși, Funk are meritul de a fi izolat acel microaliment care ia parte la secretul vieții.

În anul 1929, cînd s-a acordat premiul Nobel olandezului Eijkman, poate că această onoare o merita și polonezul devenit cetățean american, Casimir Funk, care atunci

avea 45 de ani și adusese o contribuție esențială la studiul vitaminelor. Istoria biochimiei recunoaște faptul că, datorită cercetărilor lui, au fost cunoscute o serie de boli carențiale provocate de lipsa uneia sau a unor vitamine, boli numite avitaminoze.

Cu descoperirile lui Eijkman și Funk istoria vitaminelor abia începe. Ea merge mai departe și noi vom urmări etapele ei principale.

Vitaminele nu pot fi sintetizate în organism, sau sînt sintetizate în cantități insuficiente, și trebuie introduse prin alimentație. S-a scris foarte mult despre aceste substanțe, dar ele mai dețin destule enigme nedescifrate încă. Cercetările în domeniul vitaminologiei continuă și în prezent în diferite laboratoare specializate efectuate de oameni competenți, capabili să lămurească noi aspecte legate de mecanismul intermediar.

Cu cîteva decenii mai înainte de a se pune bazele vitaminologiei, pediatrul rus Nikolai Ivanovici Lunin (1853—1937), a publicat la Darpat (1880) lucrarea *Despre însemnătatea sărurilor anorganice pentru alimentația animalelor*. El specifică faptul că produsele sintetice nu sînt capabile să înlocuiască hrana naturală, și deschide astfel perspective spre viitoarea vitaminologie.

Necesitatea vitaminelor pentru organism a fost demonstrată ceva mai tîrziu, mai mult experimental. Astfel, medicul, farmacologul și biochimistul german Wilhelm Otto Stepp (1882—1964) a făcut, în 1909, diferite experiențe alimentare, care au pus în evidență necesitatea introducerii vitaminelor în organism pe cale naturală, acestea nefiind sintetizate de celule vii. Mai tîrziu s-a descoperit că unele pot fi sintetizate, dar în condiții deosebite și cantități insuficiente.

Anul în care C. Funk a numit aminele vieții, într-o lucrare științifică, aduce o altă descoperire în acest domeniu. Fiziologul și biochimistul englez Frederick Gowland Hopkins (1861—1947) demonstrează științific că vitaminele provin din „principiile alimentare ingerate în corp", neputînd fi sintetizate de acesta. În spiritul acestei demonstrații îi vin experiențele diferite efectuate în 1906 asupra bolilor carențiale, cînd administra diferitelor animale regimuri alimentare unilaterale. El a stabilit în 1920, alături de alți doi biochimiști americani, William Cramer (1878—1945) și Georges Mouriquand (1880—1966), că între hormoni și vitamine există o puternică înrudire de struc-

tură. În 1929 Hopkins este răsplătit pentru cercetările sale în domeniul biochimiei prin acordarea premiului Nobel pentru descoperirea vitaminelor stimulatoare ale creșterii.

Clasa mare a vitaminelor se împarte în 2 grupe, vitaminele solubile în grăsimi (liposolubile) și hidrosolubile (solubile în apă). Din categoria celor liposolubile fac parte vitaminele: A, D, E, K. Se numesc liposolubile și pentru că aceste vitamine suferă în tractul gastrointestinal aceleași transformări ca și grăsimile alimentare. Pentru a fi absorbite necesită asimilarea grăsimilor normale. Ele sînt depozitate în ficat (vitaminele A, D și K) sau în țesutul adipos (vitamina E). În sînge sînt transportate de lipoproteine. Vitaminele A și D depozitate în exces duc la hipervitaminoză, avînd o acțiune „reglatoare și integratoare".

Primele date din istoricul vitaminei A aparțin biochimistului american Elmer Verner Mac Collum (1879—1967). Acesta recunoaște un factor liposolubil în alimente, identificat prin vitamina A. Cercetările le efectuează împreună cu biochimista americană Marguerite Davis. Simultan, în același an, descoperirea vitaminei liposolubile A e făcută și de alți doi cercetători: Thomas Burr Osborne (1859—1929), biochimist și Lafayette Benedict Mendel (1872—1935).

Astăzi se cunoaște că morcovul sau *Daucus carota* conține vitamina A. Cel care a descoperit, în 1928, că vindecarea avitaminozei A se poate face prin alimentare cu caroten se numește Hans Karl August Simon von Euler-Chelpin (1873—1964). Acest biochimist suedez, de origine germană, a adus o mare contribuție la dezvoltarea biochimiei prin nenumăratele sale experiențe, concluzii, studii și lucrări publicate. În 1910 studiază substratul biochimic al celulelor enzimatice. Este laureat al Premiului Nobel, în 1929, pentru substratul biochimic al proceselor enzimatice.

Meritul de a stabili structura chimică a vitaminei A îi aparține chimistului german de origine rusă Paul Karrer (1889—1971). În urma unor laborioase cercetări, reușește în 1933 să stabilească faptul că vitamina A sau retinolul este un alcool primar, nesaturat, cu formula moleculară $C_{20}H_{29}OH$. Karrer devine laureat al premiului Nobel în 1937 pentru precizarea formulei chimice a vitaminei A.

Cîțiva ani mai tîrziu, în 1937, se obține vitamina A în stare pură, cristalizată de doi biochimiști englezi. E vorba

de Harry Nicholls Holmes (1879—1958) și de Roth Elisabeth Corbet (n. 1910). A fost primul pas spre „industria de sinteză" a acestei vitamine, spre trecerea producerii ei de la scară de laborator, la cea industrială.

Se știe că vitamina A se găsește în ficatul peștilor marini (unde a fost descoperită inițial), precum și în lapte, unt și ouă, iar precursorul ei e β — carotenul din alimente.

Referitor la acțiunea terapeutică, se poate aminti rolul important în procesul vizual, fiind indispensabilă pentru funcția retinei. Participă la anumite procese metabolice ale steroizilor sexuali și ale glucocorticoizilor. Este indicată în mod deosebit pentru a mări rezistența la infecții a tractului respirator, în sarcină, lactație, la sugarii alimentați artificial, la copiii cu întîrzieri în creștere, la hipoacuzie, ulcere corneene, în dermatologie, la arsuri și plăgi cutanate, friabilitate exagerată a părului și unghiilor etc.

Combinată cu vitamina D, o altă vitamină liposolubilă — pe cale farmaceutică s-a obținut un complex vitaminic $A+D_2$, cu mare rol în absorbția intestinală a calciului, în mineralizarea organismului. Indicațiile speciale sînt pentru imaturitate, prevenirea rahitismului, spasmofilii, eczeme, boli infecțioase, perioadă de consolidare a fracturilor, tuberculoză ganglionară, alăptare.

Chimiștii au confirmat prin sinteză structura vitaminelor descoperite la început prin experiențe chimice, apoi izolate. La început sintezele vitaminelor se efectuau în laborator. Apoi s-a trecut la scară industrială. Mult timp cercetătorii au fost preocupați de precizarea relațiilor existente între structura chimică a vitaminelor și acțiunea lor fiziologică. O modalitate a fost sintetizarea unor compuși similari cu atomi marcați (radioizotopi). În acest fel s-au lămurit o serie de mecanisme complexe prin care acționează vitaminele asupra organismelor vii — respectiv animal și uman.

Complexul vitaminic B reprezintă vitamine hidrosolubile care fiind termostabile se acumulează ca substanțe de rezervă. Componentele complexului vitaminic B sînt: vitamina B_1 (clorhidrat de tiamină sau clorhidrat de aneurină); vitamina B_2 (lactoflavină sau riboflavină); vitamina B_3 (vitamina PP, vitamină pelagropreventivă, nicotinamidă, niacină); vitamina B_5 (acid pantotenic); vitamina B_6 (piridoxina, adermina); vitamina B_8 (vitamina H,

biotina); vitamina B_9 (acid folic); vitamina B_{12} (corinoide); vitamina B_{15} (acid pangamic).

Însușirile comune ale acestor vitamine constau în faptul că ele sînt constituenți naturali, existenți în drojdia de bere, cereale și ficat — alcătuiesc factori de creștere pentru bacterii, ciuperci și mucegaiuri — sînt activatori ai proceselor (ca factori enzimatici). Majoritatea vitaminelor amintite se utilizează ca medicamente.

În 1913 se face prima remarcă a unui factor hidrosolubil în alimente, de către Elmer Verner MacCollum și Marguerite Davis, biochimiști americani. Un alt grup de cercetători demonstrează în 1926 că vitamina B e un complex format dintr-un factor de stimulare a creșterii și altul antinevritic. Este vorba de biochimiștii Morris Isidore Smith (1887—1951) și E. G. Hendrick.

Clorhidratul de tiamină sau vitamina B_1 se utilizează ca mijloc de tratare a maladiei beri-beri, în febre prelungite, hipertiroidism, nevrite și polinevrite, nevralgii, diabet zaharat, hepatite, dureri reumatice, alcoolism.

Această vitamină a fost izolată în 1926 de doi biochimiști olandezi: Barend Coenraad Petrus Jansen (1884—1962) și Willem Frederik Donath. Trei ani mai tîrziu, biochimistul și medicul englez Rudolph Albert Peters cercetează rolul vitaminei B_1 în metabolismul glucidelor.

Formula chimică a vitaminei B_1 e stabilită în 1931 de Adolf Windaus (1876—1959), biochimist german, și de un american, biochimist și el, Robert Runnels Williams (1886—1965). Adolf Otto Reinhold Windaus a fost profesor universitar la Göttingen. Are cercetări deosebite în domeniul chimiei sterolilor, alcaloizilor și vitaminelor. A descoperit și preparat sintetic vitamina D, a studiat structura vitaminei C, colchicina, histiolina și diferite histamine. Împreună cu H. O. Wieland a descoperit structura colesterolului. A primit premiul Nobel pentru chimie în 1928.

Revenind la vitamina B_1, amintim că sinteza acesteia a fost realizată în 1936, de un biochimist german, Hans Andersag (1902—1955). Rolul ei la formarea colinesterazei în terminațiile nervoase a fost studiat independent de biochimista Beatrice Mintz și de fiziologul german de origine elvețiană Emil Abderhalden (1877—1950).

Ca formă medicamentoasă, vitamina B_1 se prezintă în comprimate conținînd clorhidrat de aneurină, fiole cu soluție apoasă injectabilă. Are rol în metabolismul glucidelor, se combină în celulele nucleate, în special în ficat, rinichi. Împreună cu acidul pirofosforic acționează ca o enzimă în procesul de fosforilare oxidativă.

Vitamina B_2 e cunoscută sub numele de lactoflavină sau riboflavină. Are formula chimică $C_{17}H_{20}O_6N_4$. Este biosintetizată de plante și mai ales se găsește în drojdia de bere — poate fi extrasă din ficat, rinichi, lapte, ouă, pește, morcovi, spanac, lăptuci. Are rol important în oxidările intercelulare și absorbția glucidelor în intestin. Avitaminoza B_2 e foarte rară, e manifestată prin cheilită (inflamarea buzelor), flosită (inflamarea limbii), tulburări cutanate, reducerea acuității vizuale. Moartea poate surveni prin stop cardiac.

Extractele flavinice (lat. *flavus*=galben) manifestă însușiri ale riboflavinei. Acestea sînt de mai multe feluri: verfoflavina din lucernă, orz încolțit, mușchi etc., lactoflavina din lapte, ovoflavina din ouă, hepatoflavina din ficat și uroflavina din rinichi.

Descoperirea riboflavinei e legată de cercetările lui Warburg asupra enzimelor transportoare de oxigen. Izolarea vitaminei B_2 a fost făcută în 1933 de un grup de 3 cercetători. Aceștia sînt: Richard Kuhn (1900—1967), biochimist german (de origine austriacă), Paul György (n. 1893), pediatru și fiziolog american de origine maghiară și Theodor Wagner-Jauregg, chimist austriac de origine elvețiană.

Richard Kuhn a fost profesor universitar la Zürich și Heidelberg, a efectuat cercetări fundamentale privind relația dintre structura chimică și activitatea fiziologică a unor produși naturali (carotinoizi și vitamine) și în domeniul chimiei enzimelor. În 1937 a sintetizat vitaminele A și B_6, a izolat vitamina B_2 și a stabilit, în 1939, formula chimică a vitaminei B_6. Este laureat al premiului Nobel pentru chimie în 1938. Riboflavina e sintetizată în 1935 de Richard Kuhn și chimistul elvețian de origine rusă, Paul Karrer. Ca acțiune terapeutică, vitamina B_2 are roluri metabolice multiple. E implicată la om în nutriția ochiului, formarea „seriei roșii" a sîngelui și în metabolismul proteinelor. Avitaminoza dată de riboflavină e manifestată prin stomatită angulară, keratoză foliculară, seboreică, în regiunea șanțului nazo-labial, fotofobie, vascularizarea corneii.

Acidul pantotenic, sau vitamina B_5, se află în cantități mari în drojdie de bere, tărîțe de orez, ouă, ficat, lapte.

Formula chimică este $C_6H_{17}NO_5$. Avitaminoza vitaminei B_5 se manifestă prin simptome variate, în funcție de specia animală: atrofia glandelor suprarenale, albirea părului, încetarea creșterii, dermatite specifice. Dacă se administrează acidul pantotenic, simptomele dispar.

Bacteriile biosintetizează acest acid care reprezintă un factor de creștere pentru microorganisme.

Meritul izolării acidului pantotenic îi revine biochimistului american Roger John Williams (n. 1893), care, în 1938 l-a izolat din ficat, obținînd 3 g acid pantotenic din 250 kg ficat. Mai tîrziu l-a sintetizat în laborator, stabilindu-i și structura chimică.

În terapeutica medicală, vitamina B_5 este folosită sub formă de pantotenat de calciu, care conține sarea acidului respectiv. Se folosește în tratamentul diferitelor afecțiuni, ca: ocluzie intestinală, stări carențiale date de tulburări de absorbție, hipotonie intestinală, etc.

Vitamina B_6 este cunoscută sub numele de piridoxină sau adermină. Are formula chimică $C_8H_{11}NO_2$. Se găsește în tărîțe de orez, făină de grîu, ficat, drojdie de bere. Experimental s-a constatat că dă rezultate pozitive în vindecarea pelagrei șobolanilor.

A fost izolată în 1938 de Richard Kuhn, an în care acesta a fost răsplătit cu premiul Nobel. Un an mai tîrziu este sintetizată de același Kuhn, alături de alți doi biochimiști americani, Stanton Avery Harris și Karl August Folkers. Acționează asupra „troficității celulei nervoase", la afecțiuni dermatologice, hematologice, insuficiență cardiacă etc.

Vitaminele B_{12} sînt unele dintre cele mai cunoscute vitamine ale complexului B. În literatură se întîlnesc și sub denumirea de cobalmine sau corinoide. Se întîlnesc în ficat, rinichi, sînge, lapte. În 1948, doi biochimiști americani, Edward Lawrence Rickes (n. 1912) și K. A. Folkers au izolat vitamina B_{12} din culturi de *Streptomyces griseus*.

Înainte de descoperirea acestei vitamine s-a tratat anemia pernicioasă cu extract de ficat (în 1926 de R. G. Minot și W. P. Murphy). Biochimistul englez Ernest Lester Smith (n. 1904) a extras această vitamină din ficatul de bou, în 1960.

Meritul precizării structurii ei moleculare cu ajutorul razelor X îi revine biochimistei engleze Dorothy Crowfoot-Hodgkin (n. 1910), laureată a premiului Nobel în 1964.

Sinteza totală a vitaminei B_{12} s-a realizat în 1972, în laborator, de un grup de chimiști și biochimiști americani, condus de Robert Burns Woodward (n. 1917), autor al mai multor sinteze: colesterol (1951), stricnina (1954) etc. Este laureat al premiului Nobel în anul 1965.

Vitaminele B_{12} sînt necesare pentru orice organism. Ele se găsesc în ficat, rinichi, gălbenuș de ou, reprezentînd factori necesari pentru creșterea unor microorganisme. Dacă nu pot fi asimilate de organismele anumitor animale, se ajunge la tulburări digestive, neurologice, hematologice — tulburări ce pot fi îndepărtate prin administrarea produsului farmaceutic cu același nume.

*

Vitamina C este una dintre cele mai răspîndite vitamine în lumea vegetală și animală. Se găsește în lămîi, portocale, măceși, în general în plantele verzi, cu precădere în legume și fructe. Se găsește de asemenea în toate țesuturile organismelor animale, în hipofiză, glandele suprarenale, gonade, corpul galben. În general, animalele biosintetizează această vitamină, cu excepția omului, a cobaiului, a maimuței, care o preiau prin hrană din lapte proaspăt nefiert, legume, fructe etc.

După cum s-a arătat anterior, avitaminoza C se numește scorbut, iar vitamina C, acid scorbutic (ascorbic). Din punct de vedere al formulei chimice, aceasta este $C_6H_8O_6$, adică este gama — lactona acidului 2,3 — endiol-L-gluconic.

Cu cîțiva ani înainte de a fi izolată această vitamină, un cercetător rus din Franța, Bezssonov, ar fi putut izola cristale antiscorbutice din sucul de varză, în 1925, dar din motive necunoscute n-au fost investigate suficient. Trei ani mai tîrziu, în 1928, Albert Szent-Györgyi (1893—1986) medic și biochimist american de origine maghiară, studia în Anglia, la Cambridge, o problemă biochimică neînrudită cu scorbutul. A izolat cristale dintr-o substanță asemănătoare zahărului, cu proprietăți neobișnuite, din glanda adrenală a boului. A denumit-o acid hexuronic. A mai izolat cristale asemănătoare din varză și portocale. În timp ce aceste substanțe erau izolate pentru alte probleme biochimice, Szent-Györgyi a observat similaritatea reacțiilor cu ale vitaminei C și a presupus înrudirea lor. A făcut diferite aranjamente să testeze cristalele pe animale, dar înainte de a obține cristalele, a părăsit munca, plecînd

din Anglia. În 1931, efectuînd diferite experiențe, a dovedit că acidul hexuronic este vitamina C. În același an, un student, J. L. Svirbely, lucrînd în echipa americană ce testa vitamina C la Universitatea din Pittsburg, sub conducerea lui Charles Glenn King s-a hotărît să studieze alături de Szent-Györgyi. În anii 1932—1933 s-au obținut rezultate frumoase. Aceste experiențe au confirmat faptul că acidul hexuronic era molecula cercetată și a fost denumită acid ascorbic.

Albert Szent-Györgyi, pe lîngă faptul că a izolat acidul ascorbic în stare cristalină, a descoperit și vitamina permeabilității, vitamina P. A pus bazele bioenergeticii activității musculare. Are contribuții în biochimia proceselor oxidative și în metabolismul carbohidraților. Pentru diverse lucrări asupra proceselor de combustie biologică, în special asupra vitaminei C și a catalizei acidului fumaric, a primit premiul Nobel pentru fiziologie și medicină în 1937.

Meritul sintezei vitaminei C a revenit cercetătorilor Walter Norman Haworth (1883—1950), biochimist englez și lui Tadeus Reichstein (n. 1897), fiziolog și biochimist elvețian de origine poloneză (premiul Nobel în anul 1950).

W. N. Haworth a fost profesor universitar la Birmingham. Are contribuții în domeniul chimiei terpenelor și zaharidelor. Pe lîngă faptul că a realizat prima sinteză a acidului ascorbic, i-a stabilit structura chimică și a studiat rolul său fiziologic. Are merite în clarificarea structurilor chimice ale maltozei, celobiozei, lactozei și în stabilirea structurilor chimice ale celulozei, amidonului și insulinei. În 1929 a propus introducerea formulelor perspectivnice și a introdus noțiunea de izomerie de conformație. Este laureat al premiului Nobel pentru chimie din 1937.

T. Reichstein a fost profesor universitar la Zürich. Are cercetări asupra compușilor heterociclici, zaharurilor, acidului ascorbic, acidului pantotenic. Publică lucrări fundamentale privind chimia și fiziologia hormonilor din cortexul glandei suprarenale și glicozidelor cu acțiune cardiacă. Pentru descoperiri privind hormonii corticosuprarenali, structura și acțiunea lor biochimică, a primit premiul Nobel pentru fiziologie și medicină în 1950.

Ca preparat medicamentos, vitamina C este sub formă de comprimate conținînd acid ascorbic și fiole conținînd soluție injectabilă a acestui acid. Ca acțiune terapeutică, vitamina antiscorbutică are rol în respirația celulară, în

metabolismul protidelor, al glucidelor, lipidelor; mărește rezistența organismului față de infecții, intervine în procesul de coagulare a sîngelui, favorizează fixarea calciului în oase. Este indicată ca terapie antiscorbutică, pentru stări de stress, astenie, efort fizic și intelectual, sarcină etc.

*

Calciferolii sau vitaminele D există în natură în proporție mică, sub formă de provitamine, reprezentați prin majuscule latine D_2—D_6. Au formule moleculare asemănătoare: vitamina D_2, de exemplu, are formula $C_{28}H_{43}OH$, iar D_3 are formula $C_{27}H_{43}OH$. Cele mai bogate surse sînt pielea, gălbenușul de ou, ficatul, drojdia de bere, uleiul de pește, laptele de vacă estival etc. Provitaminele calciferolilor sînt transformate la nivelul pielii sub acțiunea radiațiilor ultraviolete în calciferoli, care sînt depozitați în diferite țesuturi și organe, sub formă de esteri ai unor acizi grași.

Descoperirea vitaminelor D este corelată cu diverse observații privitoare la acțiunea antirahitică a radiațiilor ultraviolete și ale lui Elmer Verner MacCollum (1879—1967), biochimist american, referitoare la existența în untura de pește a unui factor antirahitic diferit de vitamina A. Acest factor a primit denumirea de vitamină D.

Primele date ne sînt furnizate de Arthur Stoll (1887—1971), biochimist elvețian și de chimistul german Karl Spiro, care, în 1918, obțin alcaloidul ergotamină în stare pură. Trei ani mai tîrziu, se obține izolarea vitaminei D de către Alwin Max Pappenheimer (1878—1955) și E. V. MacCollum. Preconizarea iradierii alimentelor pentru sporirea conținutului lor în vitamină D îi aparține lui Stuart Jasper Cowell (1891—1971), fiziolog englez, în 1925.

Izolarea și sintetizarea calciferolului e meritul biochimistului german Adolf Otto Reinhold Windaus (1876—1959), care în 1931, după ce în 1926 a stabilit că ergosterina este o provitamină D, obține sintetizarea acesteia. Windaus a fost profesor la Universitatea din Göttingen. Are multiple cercetări în domeniul chimiei sterolilor, alcaloizilor și vitaminelor. Pe lîngă contribuțiile legate de vitamina D, a studiat structura vitaminei C, histidina și histamina, iar împreună cu H. O. Wieland a descoperit structura colesterolului. Este laureat al premiului Nobel pentru chimie în 1928.

Din punct de vedere terapeutic, vitaminele D sînt necesare pentru resorbția calciului și fosforului din tubul digestiv. Carența în vitamina D generează rahitismul, este implicată în tetanie și în patogenia cariei dentare. Este indicată în decalficiere, în sarcină, spasmofilie și tetanie, consolidarea fracturilor, profilaxia și tratamentul rahitismului în primul rînd etc. Modul de prezentare al produsului farmaceutic este sub formă de fiole, conținînd soluție injectabilă sau buvabilă.

*

Vitaminele E, denumite vitamine ale fertilității sau antisterilității, se află cu precădere în germenii cerealelor și în frunzele verzi, sau se acumulează în organele animale (mușchi, ficat, rinichi, glande suprarenale). În literatură se întîlnesc sub denumirea de tocoferoli (gr. *tokos*= progenitură+*fero*=duc).

Se cunosc patru tocoferoli, 3 izomeri cu aceeași formulă moleculară $C_{28}H_{46}O_2$ (alfa, beta, gama tocoferoli și tocoferolul cu formula $C_{27}H_{46}O_2$).

Vitamina E a fost descoperită în 1922 de Herbert McLean Evans (1882—1971) și Katherine Scott Bishop. Aceștia au observat anumite tulburări în procesul de reproducere al animalelor de experiență, care puteau fi corectate prin adăugarea în alimentație a unui ulei extras din germenii de grîu. În 1936, H. M. Evans izolează această vitamină a „antisterilității" din grîul încolțit. Structura chimică i s-a stabilit în 1938, an cînd P. Karrer a confirmat-o prin sinteza ei.

Tulburările de aport vitaminic E sînt variate. Hipovitaminozele se manifestă prin tulburări ale aparatului de reproducere, a hematopoiezei, a sistemului muscular. S-a dovedit experimental că la șobolani, la femele fecundate, survine resorbția fătului după a opta zi de sarcină și în 18—20 zile devine completă. Tulburările apărute la masculi se manifestă prin spermatogeneză.

Preparatele farmaceutice sînt sub formă de drajeuri, capsule gelatinoase, soluție injectabilă.

*

Vitaminele F sînt cunoscute sub denumirea de *acizi grași esențiali*. Sînt acizi grași nesaturați, care se găsesc în uleiurile vegetale, intervenind în metabolismul lipidelor, avînd și rolul de a menține la valori normale concen-

trația colesterolului în sînge. Așa se explică de ce uleiurile vegetale sînt preferabile uleiurilor animale. Acizii grași esențiali, mai ales din uleiul de porumb, contribuie la eliminarea colesterolului din organism.

În grupul acizilor amintiți intră acidul linolic: CH_3—$—(CH_2)_4—CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_7—COOH$, acidul linolenic, acidul arahidonic etc.

*

Vitaminele K se mai numesc menoftane și conțin în molecula lor un ciclu paranaftochinonic disubstituit, cu un radical —CH_3 la C_2 și unul alifatic —R la C_3. Această structură moleculară a menoftanelor dă capacitatea de a coagula sîngele. Dacă aceste vitamine lipsesc din organism, apar numeroase hemoragii în piele, mucoase și țesuturi. De multe ori este periclitată viața respectivelor organisme.

Descoperirea vitaminei K este legată de numele biochimistului danez Carl Peter Henrik Dam (1895—1975). Acesta a făcut cîteva experiențe pe diferite animale, iar în 1929 a observat, experimentînd pe pui de găină, că hemoragiile dispar dacă acestora li se administrează, în alimentație, frunze verzi de spanac, lucernă etc. Astfel a descoperit un compus dotat cu acțiuni antihemoragice, care a fost denumit vitamina K, de la cuvîntul *Koagulationsvitamin* (vitamină a coagulării). C. P. H. Dam descoperă în 1934 această vitamină, iar în 1939 participă la izolarea ei în stare pură.

Alături de doi biochimiști americani, Edward Adalbert Doisy și Herman-James Almquist, C.P.H. Dam a fost profesor universitar la Copenhaga, fiind renumit pentru lucrările sale privind fiziologia și biochimia nutriției. Pentru descoperirile sale legate de vitamina K i s-a acordat premiul Nobel pentru fiziologie și medicină în 1943. În același an, s-a acordat premiul Nobel și biochimistului american Edward Adalbert Doisy, profesor la Universitatea St. Louis (Missouri).

C. A. Doisy a izolat vitamina K_1 în 1939, independent de P. Karrer, un alt laureat al Premiului Nobel, pentru multiple descoperiri din domeniul vitaminologiei. Vitamina K_1 a fost denumită factor antihemoragic, fiind izolată din plantele verzi, spre deosebire de vitamina K_2 izolată de Doisy ș.a., tot în 1939, din făina de pește alterată. Această vitamină de origine bacteriană a fost sintetizată

în 1939 de Louis Frederick Fieser (n. 1899), biochimist american.

*

Vitamina H sau biotina este o vitamină din complexul B, vitamina B_8. Se mai numește Bios II sau coenzimă R, are formula moleculară $C_{10}H_{16}N_2O_3S$.

Această vitamină este un factor absolut necesar dezvoltării mamiferelor (și omului) și se caracterizează printr-o favorizare a înmulțirii microorganismelor. Ficatul, gălbenușul de ou și drojdia de bere sînt cele mai bogate surse de biotină. Unui adult de 70 kg îi sînt necesare zilnic 20 mg de biotină. Carența biotinică este necunoscută încă la om. La animale, de exemplu la maimuțe, se caracterizează prin căderea părului.

Primele date despre biotină aparțin biochimistului german Fritz Kögl. Acesta a izolat vitamina H din gălbenușul de ou, în 1936.

Cîțiva ani mai tîrziu, cercetătorii Vincent du Vigneaud, biochimist american, și Paul György (n. 1893) au izolat biotina din ficat și au purificat-o prin recristalizare succesivă. Descoperirea aparține anului 1940, cînd imunologul austriac, stabilit în S.U.A., Karl Landsteiner (1868—1943) descoperă sistemul Rh (factorul Rhesus), studiul grupelor sanguine, alături de Alexander Wiener (n. 1907). Vincent du Vigneaud (n. 1901) a fost mult timp profesor la Universitatea Cornell. Are merite deosebite în cercetările asupra hormonilor hipofizari, a sintetizat ocitocina (1954), a determinat natura peptidică a hormonilor și a stabilit structura chimică a biotinei, după izolarea ei din ficat. Este laureat al premiului Nobel pentru chimie în 1955.

Vitamina P a fost descoperită de Albert Szent-Györgyi (1893—1986), care, în 1936, constată că în produsele naturale acidul ascorbic este asociat cu o substanță ce îi potențează acțiunea antiscorbică. Se numește vitamina P, pentru că mărește permeabilitatea capilară, deci vitamina permeabilității.

Vitamina PP este numită pelagro-preventivă, vitamină antipelagroasă, niacina sau nicotinamida. Are formula moleculară $C_6H_6H_2O$. Este, de fapt, vitamina B_3, deci tot o vitamină din complexul vitaminic B și poate fi biosintetizată în organismul uman de flora intestinală, în ficat și rinichi. Un om adult are nevoie de 300 mg/zi de vitamină PP.

Avitaminoza B_3 sau PP este cunoscută sub numele de pelagră (în limba italiană — *pelle* = piele + *agra* = aspră) sau sindrom 3 D, adică: dermatită + diaree + demență.

În pelagră lipsesc și alte vitamine hidrosolubile (B_1, B_2, B_6).

Primele date legate de această vitamină le datorăm biochimistului german Albert Huber (1845—1903) care a izolat în 1887 acidul nicotinic. Mult mai tîrziu a început să fie folosită ca medicament împotriva pelagrei. În 1937, biochimistul și fiziologul american Conrad Arnold Elvehjem (1901—1962), împreună cu un compatriot, biochimist și el, Robert James Madden (n. 1914), preconizează tratamentul pelagrei cu vitamina PP, care a fost identificată cu acidul nicotinic.

Un an mai tîrziu, în 1938, Otto Heinrich Warburg (1883—1970), fiziolog și biochimist german, publică despre rolul citoenzimatic al amidei acidului nicotinic. Warburg este laureat al premiului Nobel (1931) și autorul mai multor cercetări și descoperiri. În 1908 efectuează cercetări asupra respirației celulare, în 1926 publică la Berlin *Despre metabolismul tumorilor*, în 1932 izolează fermentul galben (citocromoxidaza), iar în 1938 arată rolul amidei acidului nicotinic, despre care am mai amintit.

Amida acidului nicotinic este cercetată și de biochimistul rus Vitali Alexandrovici Sorin (n. 1906), care în 1946 îi descoperă proprietățile tuberculostatice.

Vitamina PP este folosită în medicină sub formă de comprimate de nicotinamidă. Are rol în metabolismul glucidic și protidic, în metabolismul sistemului nervos central, herpes, pelagră, zona zoster.

*

Istoria biochimiei ne dezvăluie chimia vieții ca pe un proces care s-a desfășurat pe baza unor legi cu valabilitate universală. Astăzi, științele chimice și biologice au reușit să demonstreze că în spatele cuvîntului viață *nu există entitate metafizică*. În ultimul timp, cercetările biochimice oferă omenirii surprize și satisfacții uluitoare, sfidînd temerile și conservatorismul trecutului. Orice pas în cunoașterea naturii, a omului, trece prin cîmpul informațional al biochimiei.

PREOCUPĂRI ROMÂNEȘTI ACTUALE ÎN BIOCHIMIE

Angajarea potențialului uman de cercetare în direcții de actualitate ale biochimiei fundamentale și aplicative se reflectă în orientarea cercetărilor spre domenii care vizează soluționarea unor probleme cu caracter practic și cu largi deschideri în cunoașterea și fundamentarea legilor chimice care guvernează organizarea și manifestarea particularităților lumii vii.

Preocupările românești actuale în domeniul biochimiei se concretizează într-o varietate de aspecte, cuprinzînd activități ale cercetătorilor, inginerilor, cadrelor didactice din diverse institute.

O manifestare științifică ce a redat o parte din preocupări a fost Conferința de biochimie, organizată în perioada 19—20 dec. 1986, de Comisia de biochimie a Academiei R. S. România.

Tema a fost „Cercetări fundamentale și aplicative", conferința sintetizînd multiplele preocupări ale biochimiștilor actuali și conturînd direcții de perspectivă circumscrise strategiei dezvoltării științelor chimice și biologice atît sub aspect fundamental cît și aplicativ.

S-au întîlnit atunci, într-o confluență a generațiilor, numeroși specialiști din anumite laboratoare de profil din unități de producție și cercetare, cadre didactice din diferite centre universitare etc.

Programul conferinței a inclus 134 de referate și comunicări științifice, cu caracter original, elaborate de aproape 300 de specialiști din peste 40 de unități din întreaga țară. Secțiile în care s-au desfășurat lucrările conferinței dezvăluie sectoarele preocupărilor cercetării biochimice actuale. Acestea sînt: enzimologie, biotehnologie, biochimie medicală, biochimie vegetală, biochimie animală, tehnici și metode în biochimie.

Cele mai multe preocupări actuale au aspecte și direcții cu caracter pregnant aplicativ.

S-au obținut rezultate palpabile în obținerea și caracterizarea unor enzime, preparate enzimatice, a unor compuși biologici activi avînd utilizări în industria alimentară, farmaceutică, în medicină, în tehnologii de laborator etc.

Un colectiv de cercetători de la Institutul de științe biologice București a prezentat lucrarea „Influența condițiilor de mediu asupra activității invertazice a celulelor de *Saccharomyces cerevisiae*, imobilizate și libere". S-a dezvăluit faptul că, prin imobilizare, celulele de drojdie nu își modifică concentrația optimă de substrat și *p*H-ul optim de acțiune invertazică în comparație cu celulele libere. Acestea își păstrează o activitate catalitică crescută chiar la concentrații la care celulele libere își pierd complet activitatea invertazică. Cercetătorii au obținut un preparat imobilizat eficient în reactoare enzimatice în flux continuu, acesta prezentînd o bună stabilitate în timp.

Un alt domeniu de investigat al biochimiei contemporane îl constituie sinteza și caracterizarea unor noi compuși macromoleculari cu aplicații în biochimia analitică și preparativă, în imobilizări de enzime, în cercetări fundamentale.

Se urmărește de asemenea, la Institutul de științe biologice București, la Secția de biochimie din cadrul Facultății de Biologie, Geologie, Geografie, sub conducerea prof. dr. doc. I. F. Dumitru, valorificarea prin procedee biochimice a unor organisme marine de la litoralul românesc al Mării Negre, obținerea unor produși cu utilizări în industria farmaceutică, a unor medicamente.

În cadrul Secției de biochimie, cadrele didactice se preocupă de probleme complexe, cum ar fi: Studiul fizicochimic, biochimic și biologic al unor enzime care participă la metabolismul proteinelor (I. F. Dumitru și colectiv); Procedeu de izolare, purificare și activare a celulazelor din nevertebrate marine; Modificarea activității unor enzime microbiene sub influența laserului (I. F. Dumitru, Dana Iordăchescu și colectiv); Glicoproteine, structură și funcție (Dana Iordăchescu); Distribuirea unor enzime la nivelul diferitelor segmente ale tractului digestiv de cobai (Dana Iordăchescu).

Utilizarea unor produse prelucrate enzimatic, a unor biotehnologii microbiene cu aplicații în industria alimentară precum și în alte domenii, ocupă un loc aparte în preocupările biochimice actuale. La fel ca și valorificarea unor produse și subproduse biologice în vederea obținerii

unor proteine și a diferiților compuși biologic activi (Institutul Agronomic „Dr. P. Groza" din Cluj-Napoca).

Un colectiv de biochimiști de la Institutul Agronomic „N. Bălcescu", București, cercetează absorbția și metabolizarea diferiților compuși organofosforici în plantele de grîu, precum și influența acestora asupra activității unor enzime, asupra conținutului în aminoacizi liberi și în proteine extractibile.

Precizarea unor aspecte biochimice legate de anumite tulburări metabolice, urmate de procese de oncogeneză, elaborarea de produse și preparate cu utilizări în terapia anumitor maladii, au constituit contribuții însemnate ale cercetărilor fundamentale în chimia clinică modernă (Fac. de Farmacie, IMF Cluj-Napoca).

Biochimia vegetală și animală se impune a fi cercetată nu numai de cadre ale institutelor agronomice, ci și de diverși specialiști ale unor unități de cercetare din țară. Aceștia studiază și investighează diverse date biochimice referitoare la congelarea spermei, cu aplicații în practica însămînțărilor artificiale, sau caracterizează biochimic unii înlocuitori de lapte, precum și utilizarea unor preparate de origine vegetală în medicina umană, veterinară și zootehnie.

Biotehnologia apare ca o preocupare distinctă în cadrul cercetărilor de elaborare a unor tehnici și metode biochimice referitoare la obținerea de noi suporturi macromoleculare competitive, cu aplicații în biochimia analitică și în tehnologii enzimatice. S-au obținut noi substanțe cromogene cu aplicații în medicină și industrie, s-au studiat metode de obținere a unor tulpini de microorganisme producătoare de enzime.

Chimiștii unor centre de cercetare, împreună cu biochimiștii, au obținut electrozi enzimatici (senzori), cu aplicații în chimia analitică, iar biologii, alături de chimiști, au obținut seruri imune (Institutul de igienă și sănătate publică, Cluj-Napoca).

La Institutul de Energetică Chimică și Biochimică București, s-au obținut reacții enzimatice în medii neapoase, păstrîndu-se capacitatea catalitică a enzimelor.

Biochimia poate constitui o potecă în investigarea originii și evoluției vieții pe pămînt. Acad. Cristofor Simionescu împreună cu colectivul său de la Institutul de Chimie Macromoleculară „P. Poni", Iași, au publicat articolul „Condițiile abiotice reci și originea vieții", în revista Studii și cercetări de biochimie, nr. 2/1987. Lucrarea dezvăluie un posibil model de evoluție, rezultat în urma a 15 ani de cercetări minuțioase.

Concluziile la care au ajuns cercetătorii ieșeni sînt:

— starea de plasmă rece a putut juca un rol important ca sursă de energie pe Pămîntul primitiv;

— existența unor suprafețe de temperatură joasă a fost de primă importanță în formarea protobiopolimerilor;

— valorile scăzute ale temperaturii au determinat, probabil, existența valorilor joase ale presiunii atmosferice;

— natura atmosferei primitive s-a schimbat de la reducătoare la redox neutră, în timpul erei prebiotice;

— predominarea metanului într-o primă etapă a determinat apariția unor structuri lipidice;

— protobiopolimerii au precedat „biomonomerii" (aminoacizii, zaharidele, bazele, pigmenții), în apariția lor cronologică;

— protobiopolimerii și structurile lipidice au condus prin autoasamblare, la formarea unor membrane funcționale (tip microsfere);

— pigmenții și acceptorii de electroni însoțesc principalele structuri polimerice.

Enunțarea fiecărei concluzii semnalate mai sus s-a făcut după cercetări, experimentări și muncă îndelungată.

Dorința de a descoperi începuturile vieții pe pămînt, de cunoaștere a atmosferei primitive din punct de vedere fizic, chimic și biologic, este dorința firească de a cunoaște omul, rezultatul unui proces de milenii. Fiecare etapă din descoperirile biochimice reprezintă o treaptă în cunoașterea fuziunii chimiei cu biologia, în complexitatea interdisciplinară a acestui amplu fenomen: viața.

1249 J. de Joinville descrie o epidemie de scorbut izbucnită printre cruciaţii din Egipt.

1543 B. Eustachio, anatomist italian, semnalează existenţa capsulelor suprarenale.

1577 J. B. von Helmont sugerează numele *fermenţi* pentru substanţe care determină transformări chimice ale unor alimente.

1661 M. Malpighi, medic şi anatomist italian, lansează noţiunea de *utriculi*, celula de mai tîrziu.

1664 Th. Wharton, medic englez, descrie *glanda tiroidă*.

1665 M. Malpighi susţine *„existenţa globulelor roşii"*.

1665 R. Hooke, fizician englez, investighează celula.

1715 A. van Leeuwenhoek, naturalist olandez, observă la microscop celula.

1672 R. de Graaf descrie *foliculul ovarian*.

1673 A. van Leeuwenhoek observă la microscop globulele roşii din sînge.

1730 G. Casal, medic spaniol, semnalează *pelagra* in Spania.

1747 B. Beccari, cleric italian, izolează *glutenul*, prima proteină vegetală.

1752 Th. de Bordeu, fiziolog francez, publică o lucrare despre poziţia glandelor în corp şi acţiunea lor.

1765 D. Cotugno descoperă *albumina*.

1772 A. Lavoisier prezintă rolul oxigenului în respiraţie.

1772 J. Priestley constată că plantele verzi dau „aer curat", fiind vorba de oxigen, necunoscut de el ca element chimic.

1773 H. M. Rouelle descoperă *ureea* (în urină).

1774 F. C. Medicus descrie „forţa vitală".

1779 J. Ingenhoosz, medic olandez, descoperă fenomenul de *fotosinteză*, lămurind noţiunile de asimilaţie şi respiraţie la plante.

1779 K. W. Scheele obţine *glicerina* din ulei de măsline.

1780 F. Fontana, naturalist italian, observă nucleul celulei.

1783 L. Spallanzani descoperă digestia extracelulară a protelnelor.

1789 A. Lavoisier prezintă respiraţia ca proces de oxidare.

1796 N. Saussure, chimist elveţian, remarcă faptul că bioxidul de carbon, în prezenţa clorofilei şi sub acţiunea luminii solare, degajă oxigen.

1800—1802 J. Seneber, cercetător elveţian, arată, în urma unor experienţe riguroase, că bioxidul de carbon cu apa şi clorofila, sub acţiunea luminii solare, dau substanţe organice (formaldehidă; glucoză; amidon).

1809 J. Mirbel arată că organele tuturor plantelor sînt formate din celule.

1810 W. Wollaston consemnează primul aminoacid, *cistina*.

1814 S. K. Kirchhoff descoperă *amilaza*.

1815 Gay-Lussac precizează reacţia brută a fermentaţiei alcoolice.

1816 F. Magendie, fiziolog francez, experimentează o alimentaţie compusă din apă distilată, zahăr şi ulei de măsline (fără proteine).

1818 Farmaciştii francezi Pelletier şi Caventou reuşesc să izoleze *clorofila*, dîndu-i şi numele.

1820 H. Braconnot, naturalist francez, izolează primul aminoacid din gelatină, *glicina*.

1820 B. Courtois, farmacist francez, descoperitorul iodului, preconizează utilizarea acestuia în tratamentul guşei.

1824 W. Prout descoperă *acidul clorhidric* în sucul gastric.

1825 J. E. Purkynje, fiziolog ceh, semnalează existenţa *protoplasmei* în celulele vegetale.

1825—1827 J. E. Purkynje şi A. V. Baeyer semnalează existenţa protoplasmei.

1828 F. Wöhler sintetizează ureea din cianat de amoniu, obţinînd astfel, prima sinteză a unui compus organic din organism.

1831 E. F. Leuchs descoperă *amilaza* salivară şi acţiunea sa asupra amidonului.

1835 J. J. Berzelius susţine caracterul catalitic al enzimelor.

1835 Th. Schwan descoperă *pepsina*, în sucul gastric al porcului.

1837 J. Liebig şi F. Wöhler descoperă *emulsina*, în migdale amare.

1838/43 G. J. Mulder, chimist olandez, introduce, la sugestia lui Berzelius, cuvîntul *proteină*, pentru prima dată în literatura de specialitate.

1838 M. J. Schleiden, cercetător german, enunţă teoria celulară la plante şi, cam în acelaşi timp, Th. Schwan enunţă teoria celulară la animale.

1839 J. Liebig consideră fermentația ca o descompunere chimică a zahărului, datorită unei vibrații moleculare provocate de fenomenele chimice din celulele vii ale drojdiei.

1840 J. B. Boussingault arată că bioxidul de carbon este o sursă de carbon pentru plante, asigurîndu-le creșterea.

1841 F. Dujardin, zoolog francez, publică o lucrare despre protozoare, în care descrie *protoplasma.*

1846 Cl. Bernard dovedește că sucul gastric digeră grăsimile și proteinele și ca și saliva el poate descompune amidonul.

1846 H. van Mohl, botanist german, sugerează noțiunea *Protoplasmă*, descriind celula vegetală.

1847 A. P. Dubrounfaut arată degradarea diastazică a amidonului în *maltoză.*

1854 J. Stokes arată că sînt două tipuri de clorofile, *a* și *b*, cu structură aproape identică.

1855 M. Berthelot obține sinteza alcoolului.

1857 L. Pasteur prezintă „Teoria vitalistă" a fermentației.

1858 R. Virchow lansează „Omnis Cellula e Cellula".

1862 E. F. Hoppe-Seyler arată că oxigenul e transportat de hemoglobină.

1863 H. Spencer introduce termenul *ereditate.*

1865 J. Mendel, botanist austriac, enunță teoria eredității.

1869 P. Langerhans, histolog german, descrie formațiile insulare din pancreas, care-i poartă numele.

1869 J. Miescher, biochimist german, descoperă *acizii nucleici* și izolează *nucleina.*

1870 A. v. Baeyer explică reacția chimică a fotosintezei:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow O_2 + CH_2O$$

1875 K. H. Schutzenberg arată că proteinele, prin degradare, conduc la aminoacizi.

1878 W. Kühne folosește numele de *enzime.*

1878 A. Gautier arată conținutul în magneziu al clorofilei.

1880 F. Timiriazev, botanist rus, arată științific rolul luminii în asimilația clorofiliană.

1880 N. J. Lunin, pediatru rus, publică o lucrare care deschide perspective viitoarei vitaminologii.

1882 J. Strasburger și A. Fleming descoperă *cromozomii.*

1883 Th. Curtius sintetizează prima proteină.

1885 Cl. Bernard, fiziolog francez, introduce termenul *secreție internă.*

1887 A. Huber, biochimist german, izolează acidul nicotinic, *vitamina PP.*

1888 W. Waldeyer întrebuințează numele *cromozomi.*

1890 Fr. Hofmeister prezintă *ovalbumina* ca prima proteină cristalizată.

1893 W. Ostwald clasifică fermenții printre catalizatori, în sensul chimiei-fizice.

1893 E. Fischer formulează structura chimică a glucidelor.

1894 E. Fischer arată specificitatea strictă a acțiunii enzimatice.

1897 E. H. Buchner descoperă fermentația acelulară.

1897 E. H. Buchner descoperă *zimaza*, primul ferment izolat din celule.

1897 C. Eijkman provoacă boala *beri-beri* la găini hrănite exclusiv cu orez decorticat.

1898 C. Golghi, histolog italian, identifică corpusculii „Golghi" în corpul celulei.

1901/1903 J. Takamine și Th. Aldrich izolează separat primul hormon, *adrenalina.*

1901 M. Nencki constată asemănarea între structura hemoglobinei și a clorofilei.

1902 Fr. Hofmeister și E. Fischer formulează structura proteinelor ca fiind formată din aminoacizi.

1904 W. M. Bayliss și E. H. Starling, fiziologi englezi, sugerează denumirea de *hormoni.*

1905 A. Harden și S. Young arată rolul acidului fosforic în fermentație.

1905 W. Batesun, biolog englez, enunță termenul *genetică.*

1905 E. H. Starling și W. B. Hardy, biochimist american, folosesc termenul *„hormoni".*

1906 F. G. Hopkins presupune existența vitaminelor.

1906 R. Willstätter clarifică structura clorofilei și dovedește prezența magneziului.

1906 M. Țvet, botanist rus, reușește să separe pe cale cromatografică, clorofila *a* de clorofila *b.*

1907 E. Fischer face dovada experimentală că aminoacizii sînt legați în lanț și posedă proprietăți caracteristice proteinelor.

1909 W. L. Johannsen stabilește termenul *genă.*

1912 C. Neuberg prezintă prima schemă științifică a fermentației.

1912 C. Funk sugerează numele de *vitamină.*

1912 F. G. Hopkins demonstrează că vitaminele nu sînt sintetizate în corp.

1912 C. Funk sugerează necesitatea prezenței azotului în alimentație.

1912 W. Küster prezintă prima formulă de constituție a *hemineî.*

1913 E. V. Mac. Collum și Marguerite Davis, biochimiști americani, identifică *vitamina A,* din alimente, ca fiind factor liposolubil.

1914 C. Funk izolează *vitamina B* din alimente, ca factor hidrosolubil.

1919 Th. Morgan, biolog american, prezintă teoria cromozomică a eredității.

1921 N. Paulescu, fiziolog român, publică primul studiu despre *pancreină,* un amestec impur de *insulină.*

1921 A. M. Pappenheimer și E. V. Mac. Collum izolează *vitamina D.*

1922 H. McLean Evans și Katherine Scott, biochimiști americani, descoperă *vitamina E.*

1925 D. Keilin redescoperă heminele celulare, *citocromii.*

1926 J. Nirington clarifică structura hormonilor.

1926 B. C. Jansen și H. F. Danath, biochimiști olandezi, izolează prima vitamină pură, *vitamina* B_1 sau clorhidratul de aneurină.

1926 R. Willstätter afirmă că *enzimele nu sînt proteine,* bazîndu-se pe greutatea lor moleculară.

1926 J. B. Sumner a realizat *ureaza cristalină,* prima enzimă cristalizată.

1925—1930 Th. Svedberg determină greutățile moleculare ale mai multor proteine, prin ultracentrifugare.

1926—1930 J. B. Sumner, J. Northrop și M. Kunitz arată natura proteică a enzimelor.

1927 H. Fischer stabilește structura heminei.

1928 A. Szent-Györgyi, biochimist american, izolează *vitamina C,* din cortexul glandelor suprarenale.

1929 H. Fischer obține sinteza heminei.

1929 K. Zeile constată că porfirinele conțin fier.

1929 A. Butenandt descoperă *estrona.*

1929 O. Warburg caracterizează fermentul respirator ca derivat heminic.

1929—1934 A. Butenandt și colaboratorii izolează mai mulți hormoni steroizi.

1930 W. C. Rose prezintă 10 aminoacizi diferiți.

1931 A. Windaus izolează *vitamina* D_2 pe care o și sintetizează.

1931 A. Butenandt, alături de P. Karrer și L. Ružička, descoperă *testosteronul.*

1932 O. Warburg și A. H. Theorell descoperă *fermenții galbeni.*

1932 Th. Morgan arată legătura între gene și mutații.

1933 Embden — Meyerhof prezintă noua schemă a fermentației alcoolice.

1933 R. Kuhn izolează *vitamina* B_2 (riboflavina).

1934 A. Butenandt izolează în formă cristalină *progesteronul.*

1934 C. P. H. Dam, biochimist olandez, descoperă *vitamina K* în frunzele de lucernă și spanac.

1934 P. György descoperă *vitamina* B_6 (adermina).

1935 W. M. Stanley obține izolarea primului virus cristalizat, virusul mozaicului tutunului.

1935 W. C. Rose semnalează *treonina* ca prim aminoacid esențial.

1935—1936 Van Euler-Chelpin, A. Theorell și O. Warburg descoperă relațiile dintre vitamine și coenzime.

1936 F. Kogl, biochimist german, izolează *vitamina K* din gălbenușul de ou.

1936 H. Evans izolează *vitamina E* din grîul încolțit.

1936 E. C. Kendall și T. Reichstein descoperă *cortizonul* iar R. B. Woodward formulează sinteza totală a acestuia, două decenii mai tîrziu (1951).

1937 R. Hill arată că oxigenul eliberat de plante în procesul de fotosinteză nu provine, cum susținea Baeyer, din CO_2, ci din H_2O.

1938 A. Braunstein și M. Kritzmann descoperă transaminarea.

1939 H. Fischer prezintă structura clorofilei *a* și a clorofilei *b.*

1940 O. Warburg cristalizează cîteva enzime implicate în fermentație.

1940 V. du Vigneaud, biochimist american, izolează din ficat *vitamina H.*

1942 R. B. Woodward și colaboratorii obțin sinteza totală a *vitaminei* B_{12}.

1942 H. B. van Dyke, endocrinolog american, studiază *ocitocina.*

1944 A. Fleming și colaboratorii izolează și determină constituția primului antibiotic, *penicilina.*

1944 A. Butenandt și R. Kuhn prezintă acțiunea factorilor genetici asupra enzimelor.

1944 O. Avery izolează factorul de transformare al pneumococului și îl caracterizează ca *acid dezoxiribonucleic.*

1946 Are loc înființarea Institutului de Endocrinologie C. I. Parhon.

1948 J. Schneider și colaboratorii introduc metoda centrifugării, pentru a izola diferite fragmente celulare.

1949 La Cambridge — Anglia, are loc Primul Congres Internațional de Biochimie.

1952 L. Pauling prezintă modelul elicoidal al proteinelor.

1953 F. C. Crick și J. D. Watson arată structura spiralică a acizilor nucleici.

1954 Fr. Sanger determină cea dintîi secvență mai mare a aminoacizilor, *insulina*.

1956 G. Johnson obține sinteza totală a *testosteronului*.

1958 Dorothy Crowfoot-Hodgkin, biochimistă engleză, precizează cu ajutorul razelor X, structura moleculară a *vitaminei* B_{12}.

1960 J. C. Kendrew și M. Perutz demonstrează primele structuri tridimensionale ale unor proteine, printre ele fiind hemoglobina și mioglobina.

1960 R. B. Woodward, împreună cu colaboratorii, obține sinteza totală a clorofilei.

1960 W. Stein și S. Moore descoperă prima enzimă cu secvență aminoacidică.

1960—1961 G. Schramm, biochimist german, izolează proteina virusului mozaicului tutunului.

1961 J. Matthai, M. W. Nirenberg și M. W. Ochoa descifrează codul de bază al acizilor nucleici.

1965 M. W. Nirenberg și J. Matthai publică date despre codul genetic.

1965 R. W. Holley și colaboratorii reușesc prima determinare a unei secvențe de *acid nucleic*.

1965 D. C. Phillips prezintă modelul spațial al enzimei *lizozima* cu structură tridimensională.

1969 R. Guillemin, fiziolog american, izolează și sintetizează un hormon produs de hipotalamus, cu influență în activitatea tiroidiană.

1970 H. G. Khorana obține prima sinteză a genei.

1970—1971 E. W. Sutherland, biochimist american, efectuează cercetări privind mecanismul de acțiune al hormonilor.

1978 H. K. Mitchell sintetizează activitatea enzimelor cu procese osmotice intracelulare, în generarea energiei.

*

1988 În R. S. S. Letonă s-a descoperit un trandafir al cărui fruct conține 1 650 mg de vitamina C la 100 g petale, depășind recordul deținut de coacăza neagră în acest domeniu.

1989 J. Révuz, șeful serviciului de dermatologie al Spitalului Henri Mondor de Creteil (Franța), a remarcat că vitamina A acidă poate fi utilizată numai sub control medical, consumul exagerat al acestei vitamine ducînd la modificări endocrine, afecțiuni hepatice, cancer al pielii etc.

1989 Rod Bouhorn, biolog la Laboratorul Național „Lawrence Livermore" (S.U.A.), a anunțat obținerea cu ajutorul microscopului electronic a primelor imagini care redau molecula de acid dezoxiribonucleic, precum și desfășurarea reacțiilor din interiorul minusculei molecule.

1989 Grupul condus de I. Weissman de la Universitatea Stanford — California (S.U.A.) a obținut rezultate surprinzătoare în cercetările asupra SIDA, prin manipulări genetice efectuate asupra unor șoareci de laborator; în circuitul sanguin al acestora au apărut celule umane, care au ajutat la obținerea și testarea unui vaccin împotriva acestei boli.

CUPRINS

Cuvînt înainte 5
Introducere 7
Cu Spallanzani
se deschid porţile biochimiei 11
Proteinele — baza vieţii 18
Fermenţi? Diastaze? Enzime? 67
Cu Hans Fischer spre cele două seve ale vieţii:
hemoglobina şi clorofila 84
Chimiştii pe urmele hormonilor 94
Din istoria vitaminelor 123
Preocupări româneşti actuale în biochimie 144
Cronologie 148
Bibliografie selectivă 156